VOL. 114 OCTOMBRIE - DECEMBRIE 2010 ISSN: 0048-7848 Nr. 4

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI

Revista este inclusă în INDEX MEDICUS și în MEDLINE

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887, primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887, the first issue come out in January.

Sediul Societății de Medici și Naturaliști Iași

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
CORNELIU DIACONU, NORINA CONSUELA FORNA,
GEORGE IOAN PANDELE, VALERIU RUSU, MIRCEA ZAMFIR

SECRETAR
CONSTANTIN IORDACHE

TREZORIER
AUREL IVAN

CENZORI
ELENA BUTNARU, GHEORGHE COSTĂCHESCU, ŞTEFAN LĂCĂTUŞU

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VÂŢĂ

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

SECŢII
Ovidiu Brumaru
Elena Butnaru
Gheorghe Costăchescu
Norina Consuela Forna
Anca Irina Galaction
Viorica Gavăt
Ioana Grigoraş
Traian Mihăescu
Maria Sultana Mihailovici
Doina Mihalache
Gheorghe Vasile Moscaliuc
Mihai Nechifor
George Ioan Pandele
Dumitru Păduraru
Liviu Pendefunda
Gheorghe Petrescu
Carol Stanciu
Eugen Târcoveanu

CERCURI
Vasile Astărăstoae
Eduard Bild
Rodica Marieta Chiriac
Vasile Chiriţă
Dorin Chiseliţă
Vasile Costinescu
Carmen Elena Cotrutz
Eusebiu Vlad Gorduza
Jan Hurjui
Nicolae Ianovici
Dan Mârţu
Ostin Costel Mungiu
Dragoş Negru
Zenaida Petrescu
Georgeta Siniţchi
Felicia Ştefanache
Eusebie Zbranca

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
A SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI DIN IAŞI

THE MEDICAL-SURGICAL JOURNAL
PHYSICIANS AND NATURALISTS SOCIETY, IAŞI, ROMANIA

EDITOR / PUBLISHER : Societatea de Medici şi Naturalişti din Iaşi

COLEGIUL EDITORIAL / ADVISORY BOARD

Monica Acalovschi – Cluj-Napoca
Cătălina Arsenescu-Georgescu – Iaşi
Dumitru Buiuc – Iaşi
Eugen Carasevici - Iaşi
Dorin Chiseliţă – Iaşi
Roxana Chiriţă - Iaşi
Constantin Ciufecu - Bucureşti
Tudorel Ciurea – Craiova
Vasile Costinescu - Iaşi
Maria Covic - Iaşi
Mihai Dan Datcu – Iaşi
Leon Dănăilă - Bucureşti
Vasile Dorneanu - Iaşi
Cristian Dragomir – Iaşi
Mircea Grigorescu – Cluj-Napoca
Ion Haulică - Iaşi
Jean Maublant – Clermont-Ferrand
Traian Mihăescu – Iaşi
Evelina Moraru - Iaşi
Dan Niculescu – Iaşi
Constantin Romanescu - Iaşi
Adrian Săftoiu - Craiova
Viorel Scripcariu - Iaşi
Ion Sporea - Timişoara
Carol Stanciu – Iaşi
Ursula Stănescu - Iaşi
Cristinel Ştefănescu - Iaşi
Eugen Târcoveanu – Iaşi
Anca Trifan - Iaşi
H. Van Damme - Liège

COLEGIUL DE REDACŢIE / EDITORIAL BOARD

Redactor şef
Valeriu Rusu
Redactori şefi adjuncţi
Doina Azoicăi, Adrian Covic, Norina Consuela Forna, Gabriel Ungureanu
Secretar general de redacţie
Lucian Laurenţiu Indrei
Secretari de redacţie
Eusebiu Vlad Gorduza, Florin Dumitru Petrariu
Redactori
Mihaela Munteanu, Ioana Dana Alexa, Corina Dima-Cozma, Simona Manea, Camelia Cojocariu, Emil Anton, Răzvan Socolov, Radu Dănilă, Alin Vasilescu, Cipriana Ştefănescu, Carmen Lăcrămioara Zamfir, Teodora Alexa, Carmen Pânzaru, Irina-Draga Căruntu, Gianina Iovan, Irina Grădinaru, Anca Miron, Cristina Gabriela Tuchiluş, Alexandru Dan Ciochină, Gheorghe Iacob

E-mail
rev_med_chir@yahoo.com

Site
www.revmedchir.ro

Scanned with OKEN Scanner

Vol. 114/2010, Nr. 4

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, 700098
Cont Banca Comercială Română filiala Iaşi RO72RNCB0175033604340001
Telefon 0232-216772; e-mail: rev_med_chir@yahoo.com

SUMAR

EDITORIAL

Irina Draga Căruntu: Editura Gr.T. Popa la împlinirea a 10 ani de activitate 965

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ARTICOLE ORIGINALE

Elena Alistar, Georgeta Datcu: Particularităţile hipertensiunii arteriale din sindromul metabolic 967

D. Palade, D. Iliescu, Laura Cotârleţ, G.I. Pandele: Evaluarea prin monitorizare continuă a hipertensiunii arteriale la vârstnici 973

Lucreţia Anghel, Rodica Ghiuru, Cristina-Maria Gavrilescu: Dislipidemia - factor determinant al cardiopatiei ischemice 977

Pia-Manuela Voicu, Camelia Cojocariu, Elena Petrescu-Dănilă, C. Stanciu, M. Covic, M. Rusu, Anca Trifan: Hereditary Hemochromatosis in North-Eastern Romania ... 982

Ana-Maria Sîngeap, Anca Trifan, Camelia Cojocariu, C. Sfarti, C. Stanciu: Rolul videocapsulei endoscopice în diagnosticul tumorilor de intestin subţire. Analiza unei serii 988

Maria Maxim, Anca Trifan, C. Stanciu: Screening-ul colonoscopic la persoane asimptomatice cu istoric familial de cancer colorectal 993

Clementina Cojocaru, G.I. Pandele: Aspecte clinico-paraclinice la diabeticii colecistectomizaţi pentru litiază biliară veziculară 998

C. Buzduga, Voichiţa Mogoş, Corina Găleşanu, Carmen Vulpoi, Maria Christina Ungureanu, C. Cristea, Cristina Preda, E. Zbranca: Profilul clinic la nodulilor tiroidieni în Clinica de Endocrinologie a spitalului "Sf. Spiridon" Iaşi în perioada 2005-2009 1005

Simona Berea, Corina Ancuţa, Rodica Chiriac: Tratamentul recuperator al coxitei la pacienţii cu spondilită ankilozantă. Observaţii pe un lot de 30 de pacienţi internaţi în Clinica de Reumatologie şi recuperare medicală Iaşi 1008

Laura Ghibu, Egidia Miftode, Andra Teodor, Codrina Bejan, Carmen Mihaela Dorobăţ: Factori de risc pentru infecţiile cu *Pseudomonas aeruginosa* rezistent la carbapeneme 1012

Carmen Rîpă, Roxana-Gabriela Bahnea, Ingrid Cojocaru, Mihaela Cătălina Luca, A. Ivan, Mariana Luca: Afecţiunile atopice şi infecţia intestinală cu helminţi 1017

Irina Manoilescu, S. Teleman, Doina Mihăilă, Elena Cojocaru, P. Plămădeală: Date epidemiologice asupra şocului în cazuistica medico-legală 1022

Genoveva Vasilcan, Andreea Avasiloaiei, Mihaela Moscalu, Al.G. Dumitriu, Maria Stamatin: Circulaţia germenilor în secţiile de nou-născuţi - factor de risc pentru infecţia materno-fetală 1028

Alice Nicoleta Azoicăi, Evelina Moraru: Hepatita C la copil: manifestările extrahepatice argumentează terapia standard şi la copil? 1035

Maria Adriana Baltag, O. Brumariu, Mihaela Munteanu, Doina Mihăilă: Nefrita Henoch-Schonlein: probleme de diagnostic şi prognostic la copil 1042

Scanned with OKEN Scanner

Olga Adriana Căliman-Sturdza, Doina Mihalache, Cătălina Mihaela Luca, Cristina Petrovici, Carmen Mihaela Dorobăţ: Utilitatea testului QuantiFERON TB Gold în diagnosticul meningitei tuberculoase la copil 1048

CAZURI CLINICE

Smaranda Diaconescu, Gabriela Păduraru, O. Bărbuţă, B. Vâscu, V.V. Lupu, M. Burlea, G.S. Aprodu: Chist arahnoidian asociat cu stenoză pilorică la un copil de vârstă mică 1053

CHIRURGIE

ACTUALITĂŢI

C. Mărginean, Klara Brînzaniuc, Gh. Muhlfay, Karin Horvath, Oana Mărginean: The Three-Dimensional Ultrasonography of the Fetal Face - History and Progress ... 1058

R. Socolov, Şt. Buţureanu, Demetra Socolov, Allia Şindilar: Actualităţi în tratamentul medical al endometriozei 1064

Gabriela Dumăchiţă-Şargu, Florentina Pricop: Sindromul ovarelor polichistice. Consideraţii genetice 1070

ARTICOLE ORIGINALE

Raluca Ioana Şerban, Ioana Dan, Carmen Valentina Pânzaru, Diana Anghel, D. Dăscălescu, Liliana Ciucu, I. Şerban, G. Tinică: Fungii ca agenţi etiologici emergenţi ai pneumoniei asociate ventilaţiei mecanice post-chirurgie cardiacă 1077

R. Popovici, E. Anton, G. Costăchescu, Gh. Costăchescu: Cancerul mamar la femeile cu vârstă peste 60 de ani 1083

C. Târnoveţchi, G.S. Aprodu, M. Oancea: Diagnosticul şi tratamentul chistului hidatic cu localizare abdominală la copil. Studiu multicentric 1087

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ACTUALITĂŢI

Irina Crumpei, I. Dafinoiu: Stresul traumatic secundar, efectul advers al empatiei clinice ... 1092

ARTICOLE ORIGINALE

Roxana Irina Iancu, D. Iancu, Doina Murărescu, M. Nechifor, M. Costuleanu: Cercetări asupra funcţiei plachetare în condiţiile hepatopatiei experimentale acute şi cronice 1101

Lăcrămioara Butnariu, M. Covic, M. Onofriescu, I. Ivanov, Mihaela Grămescu, C. Bujoran, Lavinia Caba, E.V. Gorduza: Evaluarea cromozomială a cuplurilor cu tulburări de reproducere. Studiu retrospectiv pe un lot selecţionat de 266 cupluri ... 1107

M. Negoiţă, C. Terinte, Maria Sultana Mihailovici: Tamoxifenul şi modificările endometriale 1114

Raluca Balan, Simona Giuşcă, Irina Draga Căruntu, V. Gheorghiţă, D. Neacşu, Cornelia Amălinei: Immunochemical Assessment of p16 and HPV L1 Capsid Protein in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions 1118

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR

ARTICOLE ORIGINALE

Alina Andreea Andreescu Chiosac, E.V. Gorduza, Maria Stamatin, Otilia Novac, A. Ivan: Evaluări clinico-epidemiologice, retro-prospective asupra incidenţei şi prevalenţei unor malformaţii congenitale de cord, pe un lot de 1570 de copii, născuţi în judeţul şi în municipiul Iaşi, în perioada 2000-2009 1125

Maria Temeş, Alina Manole, Mihaela Merchez: Unele evaluări epidemiologice şi medico-legale asupra cazurilor de violenţă domestică, înregistrate în municipiul Piatra Neamţ, în perioada 1997 - 2009 1130

Scanned with OKEN Scanner

Mioara Calipsoana Matei, Irina Draga Căruntu, L. Negură, F.D. Petrariu, Simona Ifrim, Laura Acatrinei, Anca Sulugiuc, Doina Azoicăi: The Assessment of Relations between Main Histologic Types of Ovarian Cancer and Some Risk and Prognostic Factors 1135

B. Păltineanu, Vl. Bacârea: Evaluare comparativă a costurilor tehnicii chirurgicale laparoscopice în sistemele de sănătate public şi privat 1142

Ileana Prejbeanu, Cornelia Rada, L.L. Indrei, Monica L. Cara, Marcelina Mihai, Manuela Dragomir, M. Pîrlog: Fumatul, consumul de alcool şi sarcina la populaţii din sud-vestul României 1148

S. Ursoniu, Corina Vernic, Brighita Vlaicu, Cristina Petrescu, Corneluţa Fira-Mladinescu, Salomeia Putnoky, Oana Suciu, O. Fira-Mladinescu, Ş. Vlaicu: Eating Habits in an Adolescent Population from Timiş County 1155

E. Năstase, Olivia Dorneanu, Teodora Vremeră, Cătălina Logigan, Egidia Miftode, Carmen Dorobăţ: Detectarea genelor meca şi pvl la tulpini de *Staphilococcus aureus* izolate din infecţii ale tractului respirator inferior 1162

Silvia Filipiuc, Luminiţa Smaranda Iancu: Determinări cantitative, prin E-test, pentru evaluarea rezistenţei *Neisseria gonorrhoeae* 1169

MEDICINĂ DENTARĂ

ACTUALITĂŢI

Oana Alexandra Eftene, Dana Catrinel Ispas, Anca Nicoleta Temelcea, R.P. Stanciu, Ileana Graţiela Simion, D. Stanciu: Tratamentul ortodontic preprotetic - un model de interdisciplinaritate în medicina dentară 1175

ARTICOLE ORIGINALE

Alexandra Păduraru, R. Vataman, Mihaela Sălceanu, C. Topoliceanu, Şt. Lăcătuşu: Studiu epidemiologic privind prevalenţa, distribuţia şi severitatea afecţiunilor parodontale în cadrul unui lot de pacienţi cu vârsta de 15-65 ani 1178

Carina Balcoş, I. Dănilă, Cătălina Iulia Săveanu: Studiu comparativ privind starea de sănătate parodontală prin prisma indicilor de placă şi gingivali 1184

C. Romanec, Valentina Dorobăţ: Frecvenţa anomaliilor dentomaxilare clasa a II-a Angle - analiză comparată în cadrul anomaliilor dentomaxilare şi în interiorul clasei a II-a 1188

Dana Gabriela Budală, Cristina Doina Vlad, Norina Consuela Forna: Polimeri reticulaţi acrilici utilizaţi pentru obţinerea de noi materiale dentare 1194

Elena-Raluca Baciu, Norina Consuela Forna: Influenţa tehnicilor de finisare asupra rugozităţii suprafeţelor componentelor metalice ale restaurărilor protetice 1198

Irina Bamboi, Cătălina Iulia Săveanu, I. Dănilă, H. Chiriac, Carmen Gherasim: Studiu de analiză comparativă SEM a interfeţei răşină diacrilică compozită-smalţ în cavităţi preparate mecanic şi kinetic cu laser 1204

FARMACIE

ARTICOLE ORIGINALE

Camelia Diaconu Harapu, Anca Miron, Magdalena Cuciureanu, Rodica Cuciureanu: Flavonoidele - componente bioactive din sucuri de fructe 1209

Alina Monica Miftode, Alina Ştefanache, V. Dorneanu: The Study of Aminophenazone Radical Cation and Its Interaction with Some Antioxidants 1215

Roxana Georgiana Potur, Eliza Gafiţanu: Formularea prin design experimental a comprimatelor cu cedare imediată care conţin asocierea metforminclorhidrat / glibenclamidă 1219

Scanned with OKEN Scanner

Mădălina Vieriu, Nela Bibire, Gladiola Ţânţaru, M. Apostu, Mariana Mândrescu, V. Dorneanu: Construcţia şi caracterizarea unui electrod membrană selectiv pentru determinarea lisinoprilului 1227

BIONGINERIE MEDICALĂ

ARTICOLE ORIGINALE

S.S. Maier, Vasilica Maier, M. Popa, Cristina Mihaela Ignat: Enzyme-assisted Purification of Denaturated Apelocollagen Using Pronase as Scavenging Agent 1232

Daniela Damir, Fl. Munteanu: Consideraţii biomecanice cu privire la folosirea substituenţilor osoşi în tratamentul chirurgical al osteomielitelor cronice 1240

Maria Butnaru, Cristina-Daniela Dimitriu, Doina Macocinschi: Caracteristicile şi proprietăţile de suprafaţă ale poli(eter)uretanului PU-PTHP/MDI/HPC cu potenţiale aplicaţii în protezarea cardiovasculară 1246

ISTORIA MEDICINEI

D. Aparaschivei, I. Matei: Instruments medicaux romains provenus de la province Mésie inféreure 1254

IN MEMORIAM

Prof. Dr. Traian Baran 1261

INDEX AUTORI 1263

INDEX CUVINTE CHEIE 1267

Scanned with OKEN Scanner

Vol. 114/2010, Nr. 4

CONTENTS

EDITORIAL

Irina Draga Căruntu: Gr.T. Popa Publishing House at 10 Years 965

INTERNAL MEDICINE - PEDIATRICS

ORIGINAL PAPERS

Elena Alistar, Georgeta Datcu: Features of Arterial Blood Pressure in Metabolic Syndrome 967

D. Palade, D. Iliescu, Laura Cotârleț, G.I. Pandele: Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) in Elderly 973

Lucreția Anghel, Rodica Ghiuru, Cristina-Maria Gavrilescu: Dislypidemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease 977

Pia-Manuela Voicu, Camelia Cojocariu, Elena Petrescu-Dănilă, C. Stanciu, M. Covic, M. Rusu, Anca Trifan: Hereditary Hemochromatosis in North-Eastern Romania ... 982

Ana-Maria Sîngeap, Anca Trifan, Camelia Cojocariu, C. Sfarti, C. Stanciu: Capsule Endoscopy Role in Small Bowel Tumors Diagnosis 988

Maria Maxim, Anca Trifan, C. Stanciu: Colonoscopic Screening of Asymptomatic Individuals with a family History of Colorectal Cancer 993

Clementina Cojocaru, G.I. Pandele: Clinical and Paraclinical Features in Diabetic Patients Cholecystectomized for Gallstones 998

C. Buzduga, Voichița Mogoș, Corina Găleșanu, Carmen Vulpoi, Maria Christina Ungureanu, C. Cristea, Cristina Preda, E. Zbranca: Clinical Profile of Thyroid Nodule in Iași "St. Spiridon" Hospital Department of Endocrinology, between 2005-2009 1005

Simona Berea, Corina Ancuța, Rodica Chiriac: Coxitis Rehabilitation Treatment in Patients with Ankylosing Spodylitis. 1008

Laura Ghibu, Egidia Miftode, Andra Teodor, Codrina Bejan, Carmen Mihaela Dorobăț: Risk Factors for Carbapenems-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections 1012

Carmen Rîpă, Roxana-Gabriela Bahnea, Ingrid Cojocaru, Mihaela Cătălina Luca, A. Ivan, Mariana Luca: Atopic Diseases and Intestinal Helminth Infections 1017

Irina Manoilescu, S. Teleman, Doina Mihăilă, Elena Cojocaru, P. Plămădeală: Epidemiological Data on Shock in Forensic Medicine 1022

Genoveva Vasilcan, Andreea Avasiloaiei, Mihaela Moscalu, Al.G. Dumitriu, Maria Stamatin: Germ Circulation in Neonatal units - Risk factors for Maternal-Foetal Infection 1028

Alice Nicoleta Azoicăi, Evelina Moraru: Children Chronic C Hepatitis: Are Extrahepatic Manifestations an Argument for Standard Therapy? 1035

Maria Adriana Baltag, O. Brumariu, Mihaela Munteanu, Doina Mihăilă: Henoch-Schonlein Nephritis: Diagnosis and Prognosis Problems in Childhood ... 1042

Olga Adriana Căliman-Sturdza, Doina Mihalache, Cătălina Mihaela Luca, Cristina Petrovici, Carmen Mihaela Dorobăț: The Utility of QuantiFERON TB Gold in Children Tuberculous Meningitis Diagnosis 1048

CASE REPORTS

Smaranda Diaconescu, Gabriela Păduraru, O. Bărbuță, B. Vâscu, V.V. Lupu, M. Burlea, G.S. Aprodu: Arachnoid Cyst Associated with Pyloric Stenosis in a Young Boy 1053

Scanned with OKEN Scanner

SURGERY

UPDATES

C. Mărginean, Klara Brînzaniuc, Gh. Muhlfay, Karin Horvath, Oana Mărginean: The Three-Dimensional Ultrasonography of the Fetal Face - History and Progress ... 1058

R. Socolov, Şt. Buţureanu, Demetra Socolov, Allia Şindilar: Medical Treatment of Endometriosis. An Update 1064

Gabriela Dumăchiţă-Şargu, Florentina Pricop: Polycystic Ovary Syndrome. Genetic Considerations 1070

ORIGINAL PAPERS

Raluca Ioana Şerban, Ioana Dan, Carmen Valentina Pânzaru, Diana Anghel, D. Dăscălescu, Liliana Ciucu, I. Şerban, G. Tinică: Fungi as Etiology Emergent Agents of the Ventilator-Associated Pneumonia After Cardiac Surgery 1077

R. Popovici, E. Anton, G. Costăchescu, Gh. Costăchescu: Breast Cancer in Women over 60 Years of Age 1083

C. Târnoveţchi, G.S. Aprodu, M. Oancea: Children Abdominal Hydatic Cysts Diagnosis and Treatment. A Multicentric Study 1087

BASIC SCIENCES

UPDATES

Irina Crumpei, I. Dafinoiu: Secundary Traumatic Stress, the Side Effect of Clinical Empathy 1092

ORIGINAL PAPERS

Roxana Irina Iancu, D. Iancu, Doina Murărescu, M. Nechifor, M. Costuleanu: Platelet Functions in Acute and Chronic Experimentally Induced Hepatopathy 1101

Lăcrămioara Butnariu, M. Covic, M. Onofriescu, I. Ivanov, Mihaela Grămescu, C. Bujoran, Lavinia Caba, E.V. Gorduza: Chromosomal Evaluation in Couples with Reproductive Disorders. Retrospective Study on a Selected Group of 260 Couples 1107

M. Negoiţă, C. Terinte, Maria Sultana Mihailovici: Tamoxifen and Endometrial Pathology ... 1114

Raluca Balan, Simona Giuşcă, Irina Draga Căruntu, V. Gheorghiţă, D. Neacşu, Cornelia Amălinei: Immunochemical Assessment of p16 and HPV L1 Capsid Protein in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions 1118

PREVENTIVE MEDICINE - LABORATORY

ORIGINAL PAPERS

Alina Andreea Andreescu Chiosac, E.V. Gorduza, Maria Stamatin, Otilia Novac, A. Ivan: Clinical Epidemiological Retro-Prospective Studies on the Incidence and Prevalence of Cardiac Congenital Abnormalities in a Group of 1570 Children, Born in Iaşi between 2000-2009 1125

Maria Temeş, Alina Manole, Mihaela Merchez: Some Epidemiological and Forensic Assessments on Cases of Domestic Violence recorded in Piatra Neamţ, between 1997-2009 1130

Mioara Calipsoana Matei, Irina Draga Căruntu, L. Negură, F.D. Petrariu, Simona Ifrim, Laura Acatrinei, Anca Sulugiuc, Doina Azoicăi: The Assessment of Relations Between Main Histologic Types of Ovarian Cancer and Some Risk and Prognostic Factors 1135

B. Păltineanu, Vl. Bacârea: Comparative Evaluation of Surgical Laparoscopic Techniques Costs in Public and Private Health Systems 1142

Scanned with OKEN Scanner

Ileana Prejbeanu, Cornelia Rada, L.L. Indrei, Monica L. Cara, Marcelina Mihai, Manuela Dragomir, M. Pîrlog: Smocking, Alcohol Consumption and Pregnancy in a Population from South-Western Romania 1148

S. Ursoniu, Corina Vernic, Brighita Vlaicu, Cristina Petrescu, Corneluţa Fira-Mladinescu, Salomeia Putnoky, Oana Suciu, O. Fira-Mladinescu, Ş. Vlaicu: Eating Habits in an Adolescent Population from Timiş County 1155

E. Năstase, Olivia Dorneanu, Teodora Vremeră, Cătălina Logigan, Egidia Miftode, Carmen Dorobăţ: meca and.pvl Genes Detection in *Staphilococcus aureus* Strains Isolated from Lower Respiratory Tract Infections 1162

Silvia Filipiuc, Luminiţa Smaranda Iancu: E-Test Quantitative Determination for Evaluating *Neisseria gonorrhoeae* Resistance 1169

DENTAL MEDICINE

UPDATES

Oana Alexandra Eftene, Dana Catrinel Ispas, Anca Nicoleta Temelcea, R.P. Stanciu, Ileana Graţiela Simion, D. Stanciu: Preprosthetic Orthodontic Treatment 1175

ORIGINAL PAPERS

Alexandra Păduraru, R. Vataman, Mihaela Sălceanu, C. Topoliceanu, Şt. Lăcătuşu: Epidemiological Study Regarding Prevalence, Distribution and Severity of Periodontal Disorders in a Study Group Aged between 15-65 Years 1178

Carina Balcoş, I. Dănilă, Cătălina Iulia Săveanu: Comparative Study on the Periodontal Health Status Through Plaque and Gingival Index 1184

C. Romanec, Valentina Dorobăţ: Class II Angle Malocclusions Frequency 1188

Dana Gabriela Budală, Cristina Doina Vlad, Norina Consuela Forna: Reticulate Polymers Used in Obtaining New Dental Materials 1194

Elena-Raluca Baciu, Norina Consuela Forna: Influence of Finishing Techniques on the Surface Roughness of Metallic Components of Prosthetic Restaurations 1198

Irina Bamboi, Cătălina Iulia Săveanu, I. Dănilă, H. Chiriac, Carmen Gherasim: SEM Comparative Analysis of Composite Diacrylic Resin - Enamel Interface in Laser and Bur Prepared Cavities 1204

PHARMACY

ORIGINAL PAPERS

Camelia Diaconu Harapu, Anca Miron, Magdalena Cuciureanu, Rodica Cuciureanu: Flavonoids - Bioactive Compounds in Fruits Juice 1209

Alina Monica Miftode, Alina Ştefanache, V. Dorneanu: The Study of Aminophenazone Radical Cation and Its Interaction with Some Antioxidants 1215

Roxana Georgiana Potur, Eliza Gafiţanu: Formulation by Experimental Design of Immediate Release Tablets with Metformin Hydrochloride / Glibenclamide 1219

Mădălina Vieriu, Nela Bibire, Gladiola Ţântaru, M. Apostu, Mariana Mândrescu, V. Dorneanu: Construction and Characterization of a Selective Membrane Electrode for the Assay of Lisinopril 1227

MEDICAL BIOENGINEERING

ORIGINAL PAPERS

S.S. Maier, Vasilica Maier, M. Popa, Cristina Mihaela Ignat: Enzyme-assisted Purification of Denaturated Apelocollagen Using Pronase as Scavenging Agent 1232

Scanned with OKEN Scanner

Daniela Damir, Fl. Munteanu: Biomechanical Consideration Regarding Bone Substitutes Use in Chronic Ostheomielitis Surgical Treatment 1240
Maria Butnaru, Cristina-Daniela Dimitriu, Doina Macocinschi: Surface Properties and Characteristics of PU-PTHP/MDI/HPC Poly(Ether)Urethane for Cardiovascular Prosthesis 1246

HISTORY OF MEDICINE
D. Aparaschivei, I. Matei: Roman Medical Instruments from Lower Moesia 1254

IN MEMORIAM
Prof. Dr. Traian Baran 1261

INDEX AUTHORS 1263
INDEX KEY WORDS 1267

Scanned with OKEN Scanner

EDITORIAL

EDITURA GR. T. POPA - LA ÎMPLINIREA A 10 ANI DE ACTIVITATE

În anul 2001, în cadrul Universităţii de Medicină şi Farmacie din Iaşi a luat fiinţă editura care, la fel ca şi universitatea, poartă numele ilustrului profesor Gr. T. Popa. Prin toată activitate sa, editura a sprijinit «viaţa cetăţii medicale», astfel că la împlinirea primilor 10 ani de funcţionare există următorul bilanţ succint. Au fost editate peste 300 de cărţi (manuale, tratate, monografii, volume de conferinţă), cu un tiraj mediu de 100-120 exemplare / titlu. Editura girează apariţia a trei reviste de specialitate. Două lucrări monografice au fost premiate de către Academia Română. Editura a primit, în cadrul celei de a XVIII-a ediţii a Târgului Internaţional de Carte LIBREX -2010, Premiul Mihail Kogălniceanu pentru editarea cărţii ştiinţifice şi de specialitate.

Evocarea momentului de apariţie a Editurii "Gr. T. Popa" precum şi referirea la cei 10 ani de funcţionare se raportează la aşezarea pe principii total noi a existenţei socio-culturale, în urma evenimentelor din decembrie 1989. O scurtă incursiune în istoria publicării de carte medicală în perioada ante-decembristă arată că posibilităţile de editare erau drastic limitate, procesul editorial fiind atent controlat de factorul politic - asemeni multor altor activităţi din sfera academică. Includerea unei cărţi într-un plan editorial constituia un demers anevoios, consumator de timp şi energie, dar nu întotdeauna finalizat cu succes (date fiind numeroasele filtre care acţionau pe criterii extra-profesionale). Galeria de titluri purtând, majoritar, semnătura unor "consacraţi" ai medicinii epocii respective, apărea sub egida Editurii Medicale Bucureşti, Editurii Academiei, Editurii Ştiinţifice şi Tehnice. În aceste condiţii de monopol editorial, o serie de personalităţi ieşene ale timpului au reuşit să obţină aprobarea organizării, în cadrul tradiţionalei edituri Junimea, a colecţiei Esculap - dedicată exclusiv cărţii medicale. Chiar şi aşa, generaţiile de medici instruite în deceniilor opt şi nouă au primit cea mai mare parte a informaţiei scrise prin aşa numitele materiale «multiplicate pe plan local»; cursuri, îndrumare de laborator, ghiduri cu o înaltă valoare formativă şi informaţională (neacceptate în planurile editurilor) erau fotocopiate într-un număr rezonabil de exemplare şi puse la dispoziţia studenţilor prin serviciile bibliotecii universităţii. Nu vom încheia această scurtă incursiune în anomaliile trecutului fără a aminti o componentă emblematică pentru izolarea culturală şi ştiinţifică a României (în comparaţie cu alte state din "lagărul socialist") - nici o editură românească nu a alocat ISBN până în anul 1990.

Începând cu 1990, transformările societăţii româneşti (incluzând, pe un loc important, compensarea frustrărilor acumulate sub fostul regim) s-au repercutat, inerent, şi în aria producţiei de cărţi. Concomitent cu fenomenul de "liberalizare a tipăriturilor" declanşat la noi în ţară, pe plan mondial a fost înregistrat şi un progres tehnologic semnificativ prin înlocuirea tiparului clasic (aşa numitul tipar înalt) cu maşinile off-set, cuplate cu utilizarea unor procesoare de text de înaltă performanţă. Astfel, în general vorbind, a publicat cărţi oricine a dorit să o facă şi a acoperit cheltuielile aferente (care s-au încadrat tot timpul în limite rezonabile). Din punctul de vedere al cărţii ştiinţifice, acest fenomen de "liberalizare" a avut, deopotrivă, părţi pozitive şi părţi

Scanned with OKEN Scanner

total nedorite. În prima jumătate a anilor 90, studiul / documentarea s-a bazat încă pe texte în format tipărit (volumul materialelor vizitabile pe Internet fiind nesemnificativ), fapt care a stimulat, prin vizibilitate şi recunoaştere la nivel naţional, publicarea multor manuscrise de valoare. Totodată producţia de carte ştiinţifică a devenit dominată de raportarea la diverse categorii de beneficii. De notorietate este situaţia creată în anii 90 în universităţi, prin criterii de promovare care contorizau volumele publicate, primordial ca număr şi, în subsidiar, ca mesaj şi consistenţă. În directă legătură, mass-media a relatat tot felul de episoade pline de tâlc: cărţi publicate în trei-patru exemplare, capitole plagiate din cărţi româneşti mai vechi, înglobarea în cărţi româneşti a unor texte din limbi străine traduse ad litteram etc. La tâlcul acestor episoade, după ceva timp (spre finele anilor 90) a reacţionat CNCSIS – ca organism abilitat al Ministerului Învăţământului / Educaţiei. Prin cerinţele impuse astfel edîturilor de către CNCSIS, producţia de carte ştiinţifică este monitorizată ca flux de apariţii, sprijinind (indirect) şi nivelul informaţional al publicaţiilor, urmare a obligativităţii recenziilor / referatelor de specialitate, premergătoare publicării. Controlul exercitat de CNCSIS operează cu criterii suficient de permisive, astfel că în România sunt recunoscute 201 edituri pentru literatură ştiinţifică (http://www.cncsis. ro/userfiles/file/CENAPOSS/Edituri_nov_dec_ 2010.pdf), în timp ce pe întreaga planetă există 445 de edituri pentru cărţi în limba engleză – incluzând literatura beletristică (http://en. wikipedia.org/wiki/List_of_ English_language_ book_ publishers).

Dacă ne raportăm la momentul 1990, se poate spune că Editura "Gr.T. Popa" apare relativ târziu în peisajul editurilor naţionale. Acest lucru însă trebuie interpretat în contextul procesului de maturizare al Universităţii de Medicină şi Farmacie Iaşi, consumat atât în plan educaţional, cât şi ştiinţific. Viaţa în mediul universitar este definită, în suita responsabilităţilor profesionale, şi prin calităţile de scriere ştiinţifică – de la articolele originale care certifică competenţa într-un domeniu de cercetare, la cartea de instruire dedicată studenţilor şi cartea de factură monografică (rezultat al experienţei într-un teritoriu definit de specialitate). Editura "Gr.T. Popa" a fost concepută în anul 2001 după modelul marilor universităţi occidentale care au propriile lor edituri. De atunci, editura a funcţionat ca instrument de susţinere a dezvoltării valenţelor academice, la nivel individual şi instituţional, concentrând potenţialul de concepere / redactare a cărţii de specialitate şi promovând valorile proprii în publicistica specifică domeniului medical şi unor domenii conexe. Editura a parcurs, în timp, procese de evaluare, din anul 2004 fiind recunoscută de Consiliul Naţional al Cercetării Ştiinţifice din Învăţământul Superior.

La începutul anului 2010 a fost lansat site-ului: http://editura.umfiasi.ro, care permite accesul la informaţii detaliate despre politica editorială, constituind unul dintre principalele mijloace de contact cu segmentele de public interesate de carte, inclusiv prin posibilitatea abonării la Newsletter şi a comandării de carte on-line.

Actualmente activitatea Editurii este coordonată de un comitet alcătuit din 9 cadre didactice şi din 12 referenţi de profil. Obiectivul central îl constituie reprezentativitatea lucrărilor pentru învăţământul universitar medical ieşean, urmărindu-se creşterea numărului de publicaţii şi, îndeosebi, promovarea termaticilor de interes major care să asigure circulaţia largă a volumelor. Există, aşadar, motive bine întemeiate pentru a considera că în următorii 10 ani, Editura "Gr.T. Popa" se va impune pe plan naţional drept una din cele mai importante surse de carte medicală.

Prof. dr. Irina-Draga Căruntu

Scanned with OKEN Scanner

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 4

PARTICULARITĂŢILE HIPERTENSIUNII ARTERIALE DIN SINDROMUL METABOLIC

Elena Alistar[1], Georgeta Datcu[2]
1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Spitalul Judeţean de Urgenţă Bacău
2. Facultatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţe "Sf. Spiridon" Iaşi
Clinica I Medicală Cardiologică "C.I. Negoiţă"

FEATURES OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE IN METABOLIC SYNDROME (Abstract): The metabolic syndrome has high prevalence in hypertensive patients. Its presence leads to the early appearance of target organ damage, particularly of left ventricular hypertrophy. The 24-hour ambulatory monitoring of arterial blood pressure allows the estimation of the BP Load. The BP Load accomplishes the best correlation between the systolic blood pressure and left ventricular hypertrophy. The purpose of this study is to identify the prevalence of the metabolic syndrome and the particularities of hypertension in hypertensive patients suffering from metabolic syndrome, using 24 hour continuous blood pressure monitoring. **Material and method:** During a three years period (2007-2009), 303 hypertensive patients were assessed at the Internal medicine Section of the County Emergency Hospital in Bacau. **Results:** The metabolic syndrome occurred in 60.1% of hypertensive patients. The batch with metabolic syndrome contained 181 patients, a female/male ratio of 3,41 to 1, average age: 66.50±10.28 years, 60.8% coming from urban environment. The monitorised systole-diastolic tension values studies indicate isolated systolic hypertension. No dipper and reverse dipper tensional profiles prevail. **Conclusions:** In patients with isolated systolic hypertension, the association of the metabolic syndrome is the main cardiovascular risk and is associated with increase of diastolic blood pressure, presence of left ventricular hypertrophy and increased hypertensive Load values. **Key words:** BLOOD PRESSURE, METABOLIC SYNDROME, BP LOAD

Sindromul metabolic recunoaşte inaltă prevalenţă în populaţia generală şi este întâlnit la circa o treime din pacienţii hipertensivi, mai ales la cei cu hipertensiune necontrolată.

Sub aspect morfofuncţional creşte stiffness-ul arterial cu reducerea distensibilităţii arteriale la pacienţii hipertensivi cu sindrom metabolic.

De asemenea, se raportează creşterea prevalenţei hipertrofiei ventriculare stângi, a disfuncţiei diastolice, aterosclerozei carotidiene precoce, reducerea distensibilităţii aortice, retinopatiei hipertensive şi microalbuminuriei (1). Apariţia precoce a leziunilor subclinice de organ poate constitui predictor independent de evenimente adverse vasculare şi poate explica parţial asocierea sindromului metabolic cu risc înalt cardiovascular şi renal.

Monitorizarea ambulatorie a presiunii arteriale se corelează mai bine cu leziunile de organ şi evenimentele cardiovasculare decât măsurarea manuală, constituind un instrument diagnostic şi prognostic deosebit de util la pacientul hipertensiv (2,3,4).

Scanned with OKEN Scanner

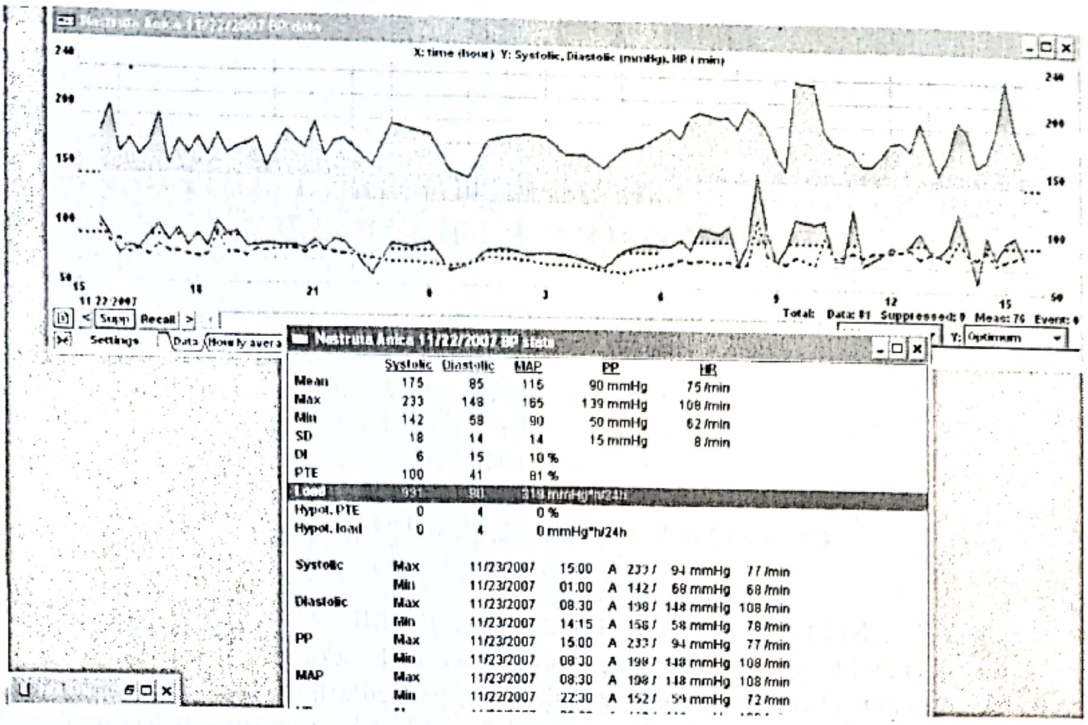


Fig. 1. Sarcina de presiune (LOAD)

Un parametru deosebit de util în practică, derivat din determinările tensiunii arteriale sistolice si diastolice, este denumit BP load (sarcina de presiune sau impactul hiperbaric), care reflectă procentul parametrilor presionali sistolici şi diastolici care depăşesc valorile normale. Practic este vorba de aria de sub curba tensională şi limita superioară a normalului. Unitatea de măsură este reprezentată de mmHg*h/24 ore, iar valoarea normală este de 60 mmHg*h/24 ore. Acesta poate diferenţia formele susţinute de formele episodice de hipertensiune arterială (5). Diversele studii au stabilit corelaţia acestui indicator cu leziune de organe ţintă, corectarea lui devenind obiectiv terapeutic (fig. 1).

Hipertensivul vârstnic se caracterizeaza prin labilitatea valorilor tensionale diurne, instalând peakuri hipertensive simptomatice chiar sub tratament corect condus, ceea ce defineşte HTA intermitentă. Deoarece mare parte dintre aceşti pacienţi prezintă afectare de organe ţintă, Verdecchia sugerează că încărcarea hipertensivă (sarcina de presiune, LOAD) poate fi mult mai strâns corelată cu riscul cardiovascular, când comparăm cu nivelurile medii ale TA înregistrate prin monitorizare continuă ambulatorie (6).

Estimarea sarcinii hipertensive (BP load) oferă relaţii mai precise despre expunerea sistemului cardiovascular la presiune pe parcursul a 24 ore (7). Numeroase evidenţe sugerează o relaţie directă şi semnificativă între sarcina hipertensivă şi leziuni de organe ţintă, acest parametru calculat numai prin monitorizare continuă are valoare predictivă superioară în relaţie cu morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară faţă de măsurarea izolată clinic a tensiunii arteriale. Mărimea sarcinii hipertensive realizează cea mai bună corelare cu HVS, în unele studii s-a demonstrat până la 90% corelarea HVS cu LOAD sistolic care depăşeşte 50% (8).

Scopul studiului este să identifice prevalenţa sindromului metabolic în rândul populaţiei hipertensive şi particularităţile hipertensiunii arteriale la pacienţii hipertensivi cu sindrom metabolic, utilizând monitorizarea continuă pe 24 ore a tensiunii arteriale.

MATERIAL ŞI METODĂ

Raportat la populaţia judeţului Bacău (n=725.005 locuitori), cu o eroare de eşan-

Scanned with OKEN Scanner

tionare de ±5,6% faţă de IC95% s-a stabilit dimensiunea eşantionului reprezentativ şi anume 303 pacienţi.

Medicină Internă a Spitalului Judeţean de Urgenţă Bacău. Selecţia pacienţilor a fost efectuată utilizând ca metodă selecţia sistemică, în sensul că în perioada de screening a fost examinat pentru studiu al cincilea pacient hipertensiv prezentat la consultaţie sau la internare şi care a prezentat hipertensiune arterială la prima vizită medicală. Diagnosticul de HTA s-a efectuat prin măsurarea TA la nivelul braţului bilateral, respectând recomandările Ghidului de hipertensiune din 2003 şi 2007. Pentru diagnostic şi stadializare s-a luat în considerare valoarea cea mai mare. La această primă vizită s-a solicitat semnarea consimţământului informat al pacientului în vederea introducerii în studiu. Pacienţii care au semnat formularul de consimţământ au fost invitaţi la alte două vizite medicale la intervale de o săptămână. Pacienţii care au prezentat valori definitorii pentru diagnosticul clinic de HTA la vizita din săptămâna a treia au fost randomizaţi şi incluşi în studiu în vederea monitorizării continue a tensiunii arteriale.

Au fost screenaţi un număr de 391 pacienţi la prima vizită medicală. Dintre aceştia 32 au prezentat tensiunea arterială normală la următoarele 2 vizite, 27 de pacienţi nu au mai revenit la una sau la ambele vizite din motive de necomplianţă, ceilalţi 332 pacienţi au intrat în studiu. După analizarea traseelor înregistrate prin monitorizarea continuă pe 24 ore a tensiunii arteriale, 11 pacienţi au avut trasee neinterpretabile (artefacte multiple, număr mic de măsurători corecte, decuplări ale manşetei) şi au fost excluşi. Alţi 18 pacienţi au înregistrat valori medii sistolodiastolice normale şi sarcina de presiune (load) absentă. Deoarece aceştia din urmă nu aveau antecedente hipertensive şi nu urmau tratament antihipertensiv, au fost consideraţi cu hipertensiune de halat alb şi au constituit un sublot analizat separat. Astfel au rămas în studiu 303 pacienţi hipertensivi, care au fost supuşi analizei statistice.

Monitorizarea continuă a tensiunii arteriale s-a efectuat cu sistemul de monitorizare care se numeşte ABPM-04, care corespunde cerinţelor protocoalelor de validare ale BHS (British Hypertension Society) şi al AAMI referitoare la tensiometrele automate.

REZULTATE

În studiul nostru, din 303 pacienţi hipertensivi, 181 de pacienţi (60,1%), cu raportul F/M = 3,41/1, au îndeplinit criterii de sindrom metabolic. Criteriile de diagnostic pentru sindromul metabolic au fost cele oferite de NCEP-ATPIII (minim 3 criterii), criteriul de bază fiind tensiunea arterială mai mare sau egal cu 135/85 mmHg. Vârsta medie a pacienţilor a fost de 66,50 ± 10,28 ani, variind între 18 şi 83 ani. De notat ponderea crescută a pacienţilor din mediul urban (60,8%).

Valorile tensiunii arteriale medii monitorizate pe 24 ore, în funcţie de sex, vârstă şi mediu de proveniență relevă valori ale tensiunii arteriale sistolice de 134,5 mmHg la pacienţii cu vârsta sub 65 ani şi 140,13 mmHg la grupa de vârstă peste 65 ani. Remarcăm creşterea valorilor presionale pe măsura înaintării în vârstă, evidenţiindu-se diferenţe semnificativ mai mari ale tensiunii sistolice la grupa de vârstă de peste 65 ani

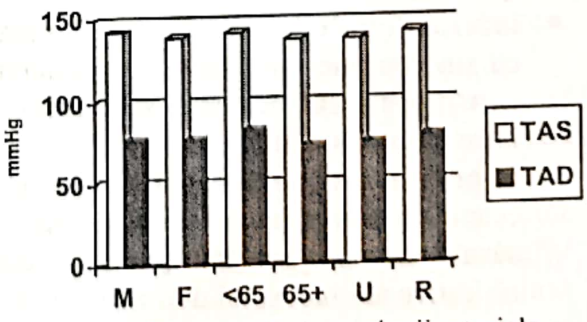


Fig. 2. Valori medii ale tensiunii arteriale monitorizate 24 ore pe sex, grupe de vârstă şi mediu de proveniență

Scanned with OKEN Scanner

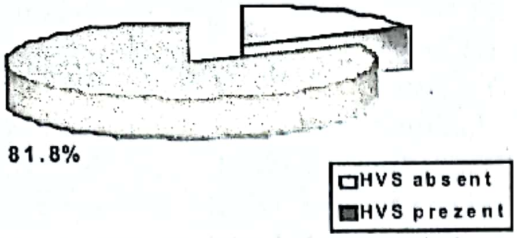


Fig. 3. Prezenţa HVS la lotul cu sindrom metabolic

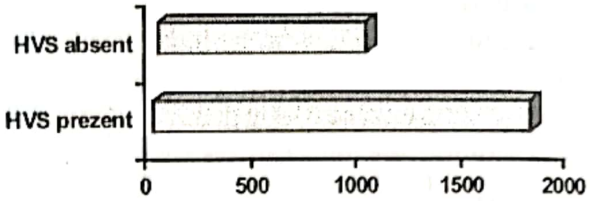


Fig. 4. Sarcina hipertensivă în funcţie de prezenţa HVS

($p<0,05$). Valorile medii diastolice sunt 72 mmHg, respectiv 75 mmHg şi nu prezintă diferenţe semnificative între grupele de vârstă. În ansamblu tensiunea sistolică medie prezintă valori ce depăşesc valoarea de referinţă de 135 mmHg iar valori ale tensiunii arteriale diastolice nu ajung până la valoarea de referinţă de 85 mmHg, ceea ce sugerează că predomină hipertensiunea sistolică izolată la majoritatea pacienţilor (fig. 2).

Sub aspectul profilului circadian, dintre cei 181 de pacienţi hipertensivi cu sindrom metabolic un număr de 54 pacienţi (29,8%) au prezentat profil tensional non dipper, profil dipper fiziologic a fost înregistrat la 50 pacienţi (27,6%), reversedipperi au fost 49 cazuri (27,1%) şi 3 cazuri hiper dipper (1,7%).

Prelucrarea statistică a valorilor tensionale monitorizate, în funcţie de caracteristicile epidemiologice, relevă următoarele aspecte:

- la sexul masculin, atât valorile medii cât şi cele minime ale tensiunii sistolice sunt semnificativ mai mari comparativ cu cele monitorizate la sexul feminin ($p<0,05$);
- indexul diurn relevă că lotul de pacienţi cu sindrom metabolic este preponderent non dipper, cu diferenţe semnificative între sexe ($p<0,01$);
- valorile medii ale tensiunii diastolice şi cele minime sunt semnificativ mai mari la sexul masculin ($p<0,01$), cu variaţii semnificative ale indexului diurn ($p<0,05$);
- vârsta de 65 de ani a fost aleasă ca valoare de referinţă pentru compararea tensiunii arteriale deoarece vârsta medie a lotului cu sindrom metabolic a fost evaluată la 66,50 ani, evidenţiindu-se diferenţe semnificativ mai mari ale tensiunii sistolice la grupa de vârstă de peste 65 ani ($p<0,05$); tensiunea diastolică nu prezintă diferenţe semnificative între grupele de vârstă;
- pe medii de provenienţă mediile sistolo-diastolice nu evidenţiază diferenţe semnificative.

La pacienţii cu sindrom metabolic, în funcţie de prezenţa HVS pe electrocardiogramă şi valorile sarcinii hipertensive (load) pentru TA sistolică s-au evidenţiat următoarele aspecte:

- prezenţa HVS a fost identificată la 148 dintre pacienţii lotului cu sindrom metabolic (81,8%)(fig.3);
- valorile load au avut o variabilitate în intervalul 0 – 1858 mmHg*h/24h (fig.4);
- s-au înregistrat semnificativ mai multe cazuri cu load sub 500 la pacienţii cu HVS prezent ($p=0,035$)(fig.5);
- valorile medii ale load au fost semnificativ mai crescute la pacienţii cu HVS prezent ($p<0,01$)(fig.6).

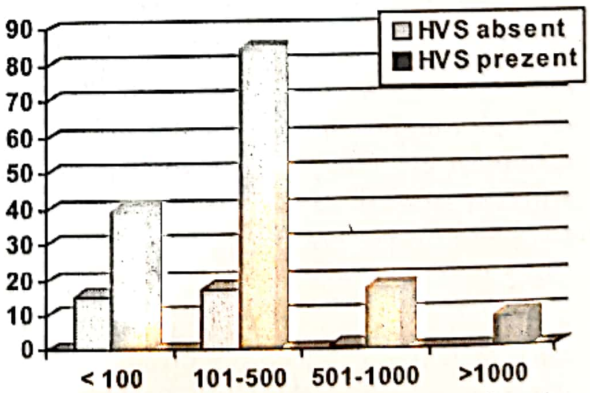


Fig. 5. Nivelul sarcinii hipertensive în funcţie de prezentţa HVS

Scanned with OKEN Scanner

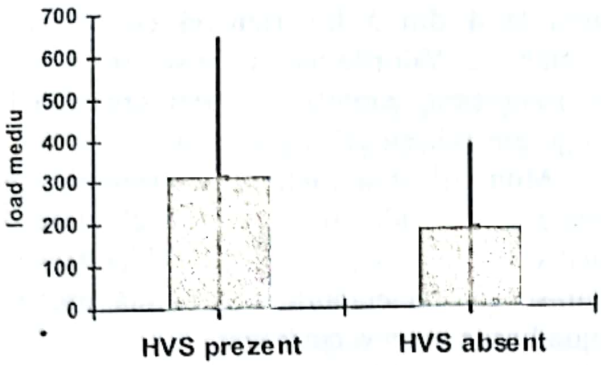


Fig. 6. Valorile medii ale sarcinii hipertensive în funcţie de HVS

DISCUŢII

Hipertensiunea arterială este adesea parte a unei constelaţii de anormalităţi clinice şi metabolice, realitate remarcată încă din 1920. Sindromul metabolic, în concepţia modernă poate fi trasat de la propoziţia lui Reaven din 1988, care a reunit sub denumirea de „sindrom X metabolic" asocierea hipertensiunii arteriale cu obezitatea abdominală (sau viscerală), dislipidemia aterogenă (HDL-colesterol scăzut, trigliceride crescute), intoleranţa la glucoză şi insulino-rezistenţa, acest ultim parametru fiind elementul central al sindromului (9).

Diagnosticul sindromului metabolic are importanţă deosebită la persoanele nediabetice deoarece identifică riscul crescut de dezvoltare a bolilor cardiovasculare, în concordanţă cu asocierea factorilor de risc implicaţi (10). În cazul identificării uneia dinre componente, este indicată căutarea sistematică a celorlalte elemente definitorii.

Definiţia originală şi cea revizuită a NCEP-ATPIII (National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Pannel) este recomandată de Asociaţia Americană a Inimii pentru uzul clinic (11,12). Aceasta identifică 6 componente ale sindromului metabolic în relaţiile cu bolile cardiovasculare: obezitatea abdominală, dislipidemia aterogenă, creşterea presiunii sanguine, rezistenţa la insulină, intoleranţă la glucoză, statusul proinflamator şi protrombotic. Apariţia precoce a leziunilor subclinice de organ poate constitui predictor independent de evenimente adverse vasculare şi poate explica parţial asocierea sindromului metabolic cu risc înalt cardiovascular şi renal.

Date din studiul PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) susţin că dintre componentele sindromului metabolic doar hipertensiunea arterială şi alterarea toleranţei la glucoză au valoare predictivă semnificativă pentru riscul cardiovascular (13). Un foarte recent studiu italian (14), studiul SardiNIA, demonstrează că elementele sindromului metabolic accelerează modificările morfologice şi funcţionale arteriale specifice vârstei.

Valorile tensiunii arteriale măsurate prin monitorizare 24 ore se corelează net superior cu riscul de leziuni a organelor ţintă. Primele evidenţe au fost legate de hipertrofia ventriculară stânga.

În studiul nostru 60,1% dintre pacienţii hipertensivi prezintă sindrom metabolic, cu pondere crescută a sexului feminin şi a populaţiei din mediul urban.

Vârsta medie a lotului fiind 66 ani, explică predominenţa hipertensiunii sistolice izolate la majoritatea pacienţilor.

Monitorizarea continuă pe 24 ore a tensiunii arteriale a evidenţiat creşterea progresivă a tensiunii sistolice odată cu înaintarea în vârstă dar şi creşterea nesemnificativă statistic a tensiunii diastolice, aspect datorat coexistenţei sindromului metabolic la vârstnici. Valorile tensiunii arteriale sunt semnificativ mai mari la sexul masculin, atât sistolice cât şi diastolice şi se însoţesc de alterarea profilului circadian.

Peste 80% dintre pacienţi au prezentat HVS electrocardiografică. Corelând HVS cu sarcina hipertensivă înregistrată prin monitorizare se remarcă predominenţa sarcinilor hipertensive uşoare şi medii (< 500 mmHg*h/24h) la majoritatea pacienţilor cu HVS însă valorile medii ale sarcinii presionale au fost semnificativ mai crescute la pacienţii cu HVS prezent.

Scanned with OKEN Scanner

CONCLUZII

Prevalenţa sindromului metabolic este foarte înaltă în rândul populaţiei hipertensive din aria geografică a judeţului Bacău şi creşte cu înaintarea în vârstă.

Predomină hipertensiunea sistolică izolată caracteristică populaţiei vârstnice, cu creşterea tensiunii arteriale sistolice odată cu înaintarea în vârstă dar şi creşterea tensiunii diastolice specifice sindromului metabolic.

Hipertensivii de sex masculin prezintă forme mai severe de hipertensiune, cu profil circadian patologic în proporţie semnificativ mai crescută.

Hipertrofia ventriculară stângă este întâlnită la 4 din 5 hipertensivi cu sindrom metabolic. Valorile medii ale sarcinii hipertensive sunt semnificativ mai crescute la hipertensivii cu HVS prezentă.

Monitorizarea continuă a tensiunii arteriale permite identificarea profilului tensional şi a sarcinii hipertensive. La hipertensivii cu sindrom metabolic predomină profilul nondipper şi reversedipper.

La pacienţii cu hipertensiune sistolică izolată, asocierea sindromului metabolic reprezintă principalul risc cardiovascular şi se asociază cu creşterea tensiunii diastolice, prezenţa hipertrofiei ventriculare stângi şi valori crescute ale sarcinii hipertensive.

BIBLIOGRAFIE

1. Safar ME. Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness. J Am Coll Cardiol 2006; 47 (1): 72-75.
2. Angeli F, Reboldi G, Repaci S et al. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *G Ital Cardiol* 2008; 9 (6): 402-407.
3. Mancia G, Parati G. The role of ambulatory blood pressure monitoring in elderly hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 2000; 2: 12-16.
4. O'Shea JC, Murphy MB. Ambulatory blood pressure monitoring: which arm? *J Hum Hypertens* 2000; 14 (4): 227-230.
5. .Fagard RH, Staessen JA, Lutgarde T et al. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. *Circulation* 2000; 102: 1139–1144.
6. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C et al. Altered circadian blood pressure profile and prognosis. *Blood Press Monit* 1997; 2: 347–352.
7. Mancia G, Parati G. Guiding antihypertensive treatment decisions using ambulatory blood pressure monitoring. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8 (4): 330-337.
8. Nobre F, Mion D. Is the area under blood pressure curve the best parameter to evaluate 24-h ambulatory blood pressure monitoring data? *Blood Press Monit* 2005; 10 (5): 263-270.
9. Redon J. Hypertension and the metabolic syndrome. In: *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension*: Infoma 2008, 303-313.
10. Mitu F, Arsenescu Georgescu C. *Sindromul metabolic - un paradox al civilizaţiei*? Iaşi: Ed. PIM, 2009.
11. Grundy SM, Brewer HB. Definition of metabolic syndrome, report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart, Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438.
12. *** Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III) *JAMA* 2000; 285: 2486-2490.
13. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. PROSPER Study Group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630.
14. Scuteri A, Najjar SS, Usala G et al. The central arterial burden of the metabolic syndrome is similar in men and women: the SardiNIA Study. *Eur Heart J* 2010; 31 (5): 602-613.

Scanned with OKEN Scanner

EVALUAREA PRIN MONITORIZARE CONTINUĂ A HIPERTENSIUNII ARTERIALE LA VÂRSTNICI

D. Palade[1], D. Iliescu[2], Laura Cotârleţ[3], G.I. Pandele[3]

1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Spitalul de Boli Cronice Moineşti
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă "Sf. Spiridon" Iaşi
2. Clinica I Medicală Cardiologică "C.I. Negoiţă"
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
3. Catedra de Medicină internă

AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING (ABPM) IN ELDERLY (Abstract). **Aim**: Comparison of blood pressure values measured by two methods. **Material and method**: 94 hypertensive patients (66 women and 28 men in relation to 2.36/1) were assessed classically and also by ABPM. For statistic evaluation we have used t – Student test, $\chi 2$ test, Pearson correlation coefficient and variation coefficient (cv%). **Results**: It shows significant differences between mean values of systolic and diastolic blood pressure obtained by the 2 methods. **Conclusions**: ABPM measured values are more accurate compared to clinic, bringing also information on pattern hypertensive therapy. **Key words**: ARTERIAL HYPERTENSION, BLOOD PRESSURE MONITORING, BLOOD PRESSURE MONITORING PARAMETERS

Hipertensiunea arterială (HTA) este considerată cea mai frecventă afecţiune în populaţie şi cu o rată scăzută de control terapeutic (~25%). In practica medicală curentă, tratamentul HTA este orientat frecvent în funcţie de valorile tensiunii arteriale (TA) obţinute manual, iar instituirea tratamentului se face în funcţie de experienţa clinicianului. Elementul esenţial pentru clasificarea HTA este nivelul tensiunii arteriale sistolice (TAs) şi tensiunii arteriale diastolice (TAd) întrucât morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară se află în relaţie continuă cu aceste variabile. Studiile epidemiologice au arătat că riscul de deces cardiovascular se dublează cu fiecare creştere cu 20/10 mmHg a TA, începând de la valori de 115/75 mmHg. Prin monitorizarea continuă a tensiunii arteriale (MCTA) se obţin valori exacte ale TA cu atât mai importante la vârstnici unde se întâlnesc multiple patern-uri hipertensive cu implicaţii terapeutice asupra controlului tensional .

OBIECTIV

Evaluarea hipertensiunii arteriale la vârstnici, prin utilizarea monitorizării continue a tensiunii arteriale.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul a fost constituit din 94 pacienţi diagnosticaţi cu HTA, 66 femei şi 28 bărbaţi în raport F/M =2,36/1, cu vârste între 65 şi 83 ani. S-au evaluat prin MCTA: tensiunea arterială sistolică, tensiunea arterială diastolică, presiunea arterială medie, presiunea pulsului, încărcarea hiperbară şi indicele de hipertonie. Valorile maxime, medii şi minime se calculează pe 24 ore.

Sistemul de monitorizare utilizat a fost ABPM – 04 care foloseşte programul Medi-Base pentru prelucrarea statistică a datelor.

Scanned with OKEN Scanner

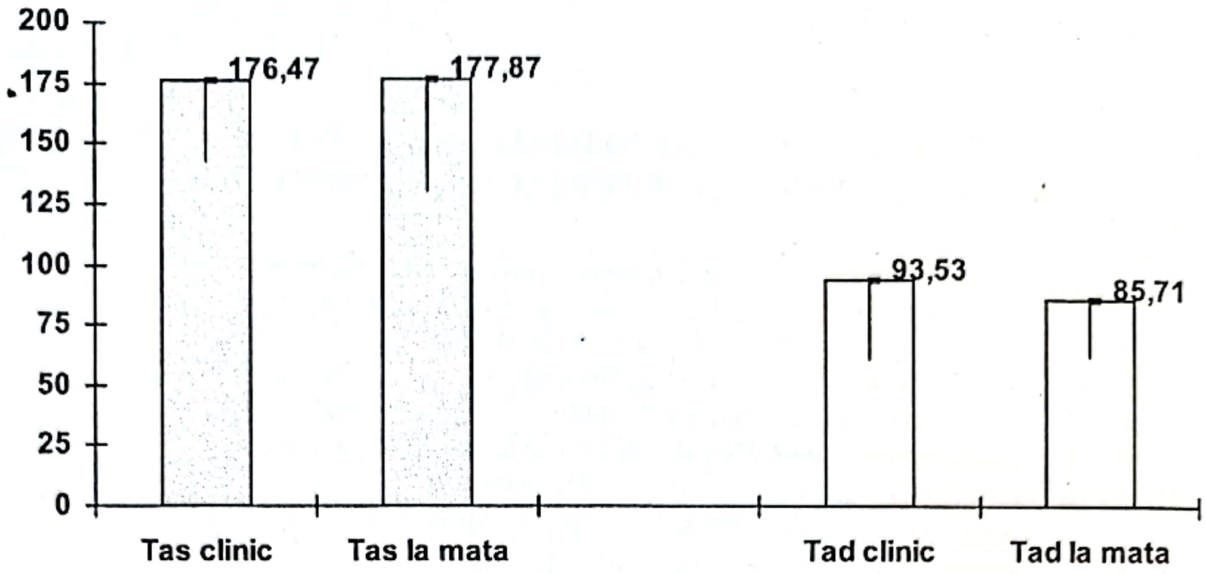


Fig. 1. Valorile medii ale TAs şi TAd.

Aparatul a fost setat pentru măsurarea TA din 15 în 15 minute în intervalul orar 6-22 şi din 30 în 30 minute nocturn (22-6). Rezultatele au fost afişate ca valori maxime, medii şi minime pe 24 h. Softul a calculat indicele diurn, indicele de hipertonie, încărcarea hiperbară pentru tensiunea sistolică, diastolică si medie.

Metode statistice aplicate: testul t-student, coeficientul de corelaţie „Pearson"(r) şi coeficientul de variaţie (CV%), prelucrate cu ajutorul funcţiilor statistice din EPIINFO şi EXCEL.

REZULTATE

Valoarea tensiunii arteriale sistolice medii măsurată clinic a fost de 176,47±26,68 mmHg, iar cea diastolică de 93,53±13,20 mmHg cu un procent de 20,2% din cazuri peste limita normală de 90 mmHg.

La monitorizarea continuă tensiunea arterială sistolică a prezentat maxime care s-au încadrat în intervalul 122 - 231 mmHg cu o medie de 177,87± 25,83 mmHg. TAd medie înregistrată a fost de 85,71± 10,61 mmHg, iar ponderea cazurilor care au depăşit limita normală a fost de 7,4% .

Tensiunea arterială medie (MAP) înregistrată a fost de 95,20±14,37 mmHg. Maximele MAP având o medie de 120,34± 22,50 mmHg iar MAP minima a avut o medie de 70,90±10,61 mmHg. MAP reprezintă măsura adevărată a debitului cardiac, definind statusul hemodinamic cu implicaţii asupra terapiei antihipertensive pentru controlul tensional specific fiecărui pacient, prin adăugarea de diuretic la pacienţii cu hipervolemie, de inhibitor al enzimei de conversie (IEC) sau un blocant de calciu la cei cu vasoconstricţie şi beta-blocant la cei cu hipertropism cardiac.

Presiunea pulsului (PP) medie înregistrată a fost de 63,12±15,46mHg, cu valori diurne cuprinse în intervalul 53 şi 153 cu o medie de 91,74±21,27 mmHg şi valori minime nocturne cuprinse în intervalul 19 la 77, cu o medie de 38,14±11,82 mmHg rezultând o afectare a sensibilităţii baroreflexe şi a balanţei autonome simpatico-parasimpatice, amplificate de amploarea fenomenelor aterosclerotice, ştiindu-se că riscul afectării cardiovasculare se asociază unei unde P peste 53mmHg (tab. I).

BP load, sau sarcina (cronică) de presiune, a înregistrat frecvente mari la TAs, în proporţie de 42,5%, în comparaţie cu TAd unde 91,5% dintre pacienţi au BP load < 100 % / 24 h (tab. II).

Sarcina de presiune de 100% denotă o creştere constantă a TA ce conduce la hiper-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

Diferenţe statistice ale valorilor medii a presiunii pulsului în funcţie de grupa de vârstă

Grupa de vârstă	PP medie	PP max	PP min
65-74 ani(n =65)	62,46±15,58	90,23±21,15	37,79±12,15
= 75 ani (n = 29)	64,83±15,40	95,76±21,60	39,10±11,14
t-Student	t = 0,69; p>0,05	t = 1,15; p>0,05	t = 0,51; p>0,05

TABELUL II

Distribuţia de frecvenţe a sarcinii cronice de presiune la pacienţii din lotul de studiu

BP load	TAS		TAD	
	n	%	n	%
< 100 mmHg*h/24h	54	57,5	86	91,5
100-500 mmHg*h/24h	32	34,0	8	8,5
> 500 mmHg*h/24h	8	8,5	-	-

trofie ventriculară. Din datele prezentate rezultă că un procent de 42,5% din pacienţi prezintă hipertrofie ventriculară stângă, procent confirmat şi prin ecografie.

Indexul diurn, exprimat ca raport al TAs pe interval de zi şi de noapte, a prezentat scăderi sub 10% la 43 pacienţi, între 10 şi 20% la 40 pacienţi, peste 20% la 9 pacienţi iar 2 pacienţi nu au prezentat variabilitate circadiană.

Tratament. După numărul agenţilor antihipertensivi, 45 pacienţi (47,88%) erau sub monoterapie, 27 pacienţi (28,72%) primeau biterapie, iar 22 pacienţi (23,40%) triplă asociere. După clasele de medicamente: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) - 28 pacienţi; diuretic (D) 10 pacienţi; beta-blocante (BB) -5 pacienţi; blocante ale canalelor de calciu (BCC) -2 pacienţi; IECA+D – 1 pacient; BB+D – 3 pacienţi; BCC+D -4 pacienţi; IECA+BB+D -14 pacienţi; IECA+ BCC+D -8 pacienţi.

După tratamentul ghidat prin monitorizare continuă a pacienţilor din lotul de studiu timp de 24 de ore, tensiunea arterială sistolică medie a fost de 137,40 mmHg, iar

TABELUL III

Valorile normale ale tensiunii arteriale în funcţie de studiu

Studii	TA pe 24 ore
Ghid ABPM - BHS	<130/80
GHID OMS/ISH	125/80
Manual Meditech	130/80
Staessen	133/82

tensiunea arterială diastolică a fost de 82 mmHg valori apropiate de cele recomandate de diferite studii (tab. III).

DISCUŢII

Ţinta terapeutică în HTA a vârstnicului este aceiaşi cu cea pentru pacientul tânăr adică mai mică de 140/90 mmHg dacă este bine tolerată. Pentru aceasta mulţi pacienţi necesită unul, două sau mai multe droguri antihipertensive dar reducerea sub 160 mmHg pentru HTAs izolată poate fi dificil de realizat. Tratamentul medicamentos poate fi iniţiat cu diuretice tiazidice, antagonişti de calciu, blocanţi ai receptorilor angioten-

Scanned with OKEN Scanner

sinei şi beta blocanţi în conformitate cu recomandările ghidurilor. Unele trialuri ce au specific tratamentul HTAs izolate au arătat beneficiul tiazidelor şi antagoniştilor de calciu, iar alte trialuri au arătat beneficiul blocantelor de receptori angiotensinici. Datorită posibilităţii crescute pentru efectele nedorite la dozele iniţiale, dozele trebuie crescute mai lent în special la persoanele foarte vârstnice. Totuşi la subiecţii de 80 de ani şi peste beneficiile terapiei antihipertensive sunt încă neconcludente. De asemenea nu există dovezi pentru întreruperea unui tratament de succes sau bine tolerat când pacientul atinge vârsta de 80 de ani să fie întrerupt.

CONCLUZII

Rezultatele studiului pun în evidenţă superioritatea controlului tensional la pacienţii cu terapie ghidată după monitorizare continuă, cu aceleaşi clase de medicamente antihipertensive dar orientată după componenta dominantă a hipertensiunii arteriale (volumul intravascular crescut, hiperinotropism sau vasoconstricţie) şi a paternului hipertensiv, micşorând numărul de cazuri de hipotensiune, de rezistenţă la tratament, de reacţii adverse ale diferitelor grupe de medicamente antihipertensive, a riscului cardiovascular total, precum si o complianţa mai bună a pacientului la tratament.

BIBLIOGRAFIE

1. ***2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
2. Fisher DLN, Williams HG. Hypertensive vascular disease. In: *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 16th ed. McGraw-Hill 2005; 1463-1481.
3. *** 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1053.
4. Andriţoiu Al. *ABPM*. Craiova: Ed. MJM, 2002.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Blak HR. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation and Treatment of Higt Blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
6. Angelescu M, Balan H. Tehnica şi validarea aparaturii pentru monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale. *Medicina internă* 2006, 3: 13-17.
7. de Simone G et al. Is high pulse pressure a marker of preclinical cardiovascular disease? *Hypertension* 2005; 45: 575-579.
8. Rey H, Raquel Hernandez A et al. Reproducibility of the circadian blood pressure pattern in 24-h versus 48-h recordings: the Spanish Ambulatory Blood Presure Monitoring Registry. *J Hypertens* 2007; 25 (12): 2406-2412.
9. Dorobanţu M, Bădilă E, Darabont R et al. Studiul SEPHAR - Studiu de Prevalenţă a Hipertensiunii Arteriale şi evaluare a riscului cardiovascular in România. Rev Rom Cardiol 2006; xxi (2): 89-95.
10. Sutters M. Systemic hypertensive. In: *Lange 2010 Current Medical Diagnosis & Treatment* 49th ed. McGraw-Hill Medical, 2010, 387-414.

Scanned with OKEN Scanner

DISLIPIDEMIA – FACTOR DETERMINANT AL CARDIOPATIEI ISCHEMICE

Lucreţia Anghel[1], Rodica Ghiuru[2], Cristina-Maria Gavrilescu[2]

1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Clinica a V-a Medicală şi de Geriatrie-Gerontologie

DISLYPIDEMIA AS A RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASE (Abstract): The aim of the study was to evaluate dislypidemias as risk factor in the countryside. **Material and method**: There have been evaluated 413 patients from the countryside (Jorăşti, Galaţi County), in the period 2008-2010. There was performed history taking, physical examination, an ECG and biological findings (glycemia, colesterolemia, HDL-colesterolemia, trygliceridemia, creatinenemia). **Results**: In these patients there was noticed a higher prevalence of the dislypidemias in women (65.7%) than in men (50.29%). Both dislypidemias and hypertension were more frequent in patients with cardiovascular disease or in those with high risk of cardiovascular disease than in those with a small or absent risk both in men and in women. In 208 cases there have been present all the elements of the metabolic syndrome. **Conclusions**: The modifiable risk factors have a very important part in the development of cardiovascular diseases in the countryside. Using proper programmes of prophylaxis there can be hope for a decrease of the morbidity and mortality of cardiovascular disease. Key words: CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, DYSLIPIDEMIAS, CARDIOVASCULAR DISEASE

Dislipidemiile cuprind totalitatea modificărilor calitative şi cantitative ale lipidelor din sânge (creşteri sau scăderi). În practica medicală termenul este restrâns la hiperlipidemiile care sunt însoţite şi de scăderea Col-HDL. Hiperlipidemiile reprezintă creşterea în sânge a colesterolului şi/sau trigliceridelor peste valorile normale. Valorile normale reprezintă o medie statistică populaţională şi corespund la cea mai scăzută mortalitate şi morbiditate cardiovasculară. Colesterolul circulant are rol central în patogeneza aterosclerozei (1,2).

Dislipidemia este un important factor de risc cardiovascular, iar în cele mai multe situaţii, ea se însoţeşte de diabet zaharat, obezitate şi hipertensiune arterială (entităţi reunite în sindromul metabolic). Studiile recente au subliniat implicarea dislipidemiilor în afecţiuni nu doar din sfera cardiologiei, diabetologiei, nutriţiei ci şi în patologii din sfera gastroenterologiei, hepatologiei, nefrologiei, reumatologiei, neurologiei şi bolilor infecţioase.

Studiile observaţionale au demonstrat că reducerea incidenţei a principalilor trei factori de risc majori, fumat, dislipidemie şi hipertensiune arterială este responsabilă de peste 50% din reducerea mortalităţii cardiovasculare.

EVALUAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR

Bolile cardiovasculare reprezintă în continuare prima cauză de morbiditate şi mortalitate în ţările civilizate. Riscul cardiovascular este reprezentat de totalitatea acţiunii factorilor care produc boli cardiovasculare aterosclerotice. Prin controlul acestor factori pot fi influenţate aterogeneza şi consecinţele

Scanned with OKEN Scanner

ei clinice : cardiopatia ischemică, boala cerebrovasculară şi arteriopatia periferică (3,4).

Factorii de risc cardiovascular :

1. Stilul de viaţă : dietă aterogenă (bogată în grăsimi saturate, colesterol şi calorii), fumatul (> 10 ţigări/zi), excesul de alcool, sedentarismul, stresul psiho-social
2. Vârsta : bărbaţi > 45 ani, femei > 55 ani sau postmenopauză
3. Istoric familial de cardiopatie ischemică sau alte boli cardiovasculare cu instalare precoce (< 55 ani pentru tată sau frate şi < 65 ani pentru mamă sau soră)
4. Caracteristici biochimice şi fiziologice : hipercolesterolemie (creşterea Col-LDL> peste 130 mg/dL), Col-HDL < 40 mg/dL (< 1 mmol/L) pentru barbaţi şi < 50 mg/dL pentru femei ; hipertrigliceridemie > 150 mg/dL ; hipertensiune arterială (chiar controlată medicamentos) ; diabet zaharat ; obezitate.

La evaluarea riscului cardiovascular poate fi eliminat un factor de risc în cazul în care Col-HDL > 60 mg/dL (1,6 mmol/L).

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul de studiu a cuprins un număr de 413 pacienţi din mediul rural care s-au prezentat la CMI Dr. Anghel Lucreţia- Joraşti , judeţul Galaţi în perioada 2008-2010.

Evaluarea pacienţilor s-a făcut prin :

I Anamneză – a cuprins întrebări privind :

1. vârsta, sexul, starea civilă, nivelul de instruire, ocupaţia
2. antecedente heredo-colaterale : deces prin boală cardiovasculară sub 55 de ani, cancer diagnosticat sub 65 de ani, diabet zaharat, hipercolesterolemie familială
3. antecedente personale patologice : existenţa de boli cronice, boli cu transmitere sexuală, intervenţii chirurgicale, medicaţie relevantă
4. stilul de viaţă : alimentaţia, consumul de alcool, activitatea fizică, fumatul

II. Examenul clinic obiectiv – inclusiv măsurarea înălţimii şi a greutăţii, a taliei, a perimetrului abdominal, (pentru obezitatea abdominală, normal sub 94 cm la bărbaţi şi 80 cm femei) calcularea indicelui de masă corporală, măsurarea tensiunii arteriale (3 valori la interval de 5 minute) şi a pulsului

III. Investigaţiile au cuprins : EKG, glicemie, colesterolemie, HDL-colesterolemie, trigliceridemie, creatininemie, sideremie.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Boala cardiovasculară este responsabilă de 17 milioane de decese în fiecare an. Specialiştii estimează că în zece ani numărul deceselor va ajunge la 25 de milioane pe an. Potrivit studiului EuroAspire III, 2, 50% din totalul deceselor din Europa sunt provocate de bolile cardiovasculare. România se afla în primele 4 locuri în lume în ceea ce priveşte mortalitatea de cauză cardiovasculară. Riscul de apariţie a bolii cardiovasculare la populaţia adultă din România în următorii 10 ani este de 3,5%.

Pe linia aceloraşi eforturi de prevenţie , studiul nostru a urmărit evidenţierea rolului important pe care dislipidemiile îl joacă în apariţia bolilor cardiovasculare.

Repartiţia pe sexe a pacienţilor peste 60 de ani incluşi în studiu

Din studiile efectuate pe lotul de pacienţi se obsevă că valorile colesterolului total sunt în medie mai mari la femei (65,70%) decât la bărbaţi (50,29%).

Atât femeile câ şi bărbaţii cu boală cardiovasculară prezentă şi cu risc crescut de boală cardiovasculară prezintă valori ale colesterolului mult mai mari faţă de cei cu risc scăzut sau fără risc de boală cardiovasculară. Din totalul de 413 pacienţi bărbaţi şi femei, 110 sunt cu boală cardiovasculară prezentă iar dintre aceştia 74 (62,27%) sunt cu valori crescute ale colesterolului. Din totalul de 413 pacienţi 65 sunt fară risc de boala cardiovasculară, iar dintre aceştia 9 pacienţi sunt cu valori crescute ale colesterolului.

Se observă în lotul de femei o prevalenţă

Scanned with OKEN Scanner

PACIENȚI FEMEI	NR. PACIENȚI	TA		COLESTEROL TOTAL		HDL COLESTEROL			TRIGLICERIDE		
		HTA	TA normală	Val. normale	Val crescute	Val. normale	Val. crescute	Val. scăzute	Val. normale	Val crescute	Val scăzute
CU BOALĂ CARDIOVASCULARĂ PREZENTĂ	67	40	27	16	51	62	3	2	58	7	2
CU RISC CRESCUT DE BOALĂ CARDIOVASCULARĂ	72	60	72	12	60	64	5	3	63	9	0
CU RISC SCĂZUT DE BOALĂ CARDIOVASCULARĂ	67	20	47	22	45	60	3	4	59	6	2
FĂRĂ RISC DE BOALĂ CARDIOVASCULARĂ	36	4	32	33	3	32	0	4	36	0	0
TOTAL PACIENȚI	242	124 54,21%	118 48,76 %	83 34,30 %	159 65,70 %	218 90,08 %	11 4,55 %	13 5,37 %	216 89,26 %	22 9,09 %	4 1,65 %

PACIENȚI BĂRBAȚI	NR. PACIENȚI	TA		COLESTEROL TOTAL		HDL COLESTEROL			TRIGLICERIDE		
		HTA	TA normală	Val. normale	Val crescute	Val. normale	Val. crescute	Val. scăzute	Val. normale	Val crescute	Val. scăzute
CU BOALĂ CARDIOVASCULARĂ PREZENTĂ	43	16	27	20	23	41	0	2	34	8	1
CU RISC CRESCUT DE BOALĂ CARDIOVASCULARĂ	86	50	36	33	53	74	5	7	76	8	2
CU RISC SCĂZUT DE BOALĂ CARDIOVASCULARĂ	13	1	12	9	4	10	1	2	12	0	1
FĂRĂ RISC DE BOALĂ CARDIOVASCULARĂ	29	7	22	23	6	27	2	0	28	1	0
TOTAL PACIENȚI	171	84 49,12 %	97 56,73 %	85 49,71 %	86 50,29 %	152 88,89 %	8 4,68 %	11 6,43 %	150 87,72 %	17 9,94 %	4 2,34 %

Scanned with OKEN Scanner

ridicată a hipercolesterolemiei atât în cazul pacientelor cu afecţiuni cardiovasculare prezente (76,1%), cât şi în cazul celor cu risc crescut de boală cardiovasculară (83,3%).

Asocierea cu hipertensiunea arterială este de asemenea semnificativ mai importantă la pacientele cu boală cardiovasculară (59,5%) şi la cele cu risc crescut de boală cardiovasculară (83,3%), faţă de cele cu risc scăzut (asociere de 29,8%) sau absent (asociere de 11,1%).

În cazul bărbaţilor se observă de asemenea o prevalenţă ridicată a hipercolesterolemiei la pacienţii cu boală cardiovasculară prezentă (53,5%), precum şi la cei cu risc crescut de boli cardiovasculare (61,6%), dar corelaţia este mai mică decât în cazul femeilor.

De asemenea în cazul lotului de bărbaţi asocierea cu hipertensiunea arterială este semnificativ mai importantă la pacienţii cu boală cardiovasculară (37,2%) şi la cei cu risc crescut de boală cardiovasculară (58,1%), faţă de cei cu risc scăzut (asociere de 7,5%) sau absent (asociere de 24,1%).

Frecvenţa mai mică a dislipidemiei şi a hipertensiunii la pacienţii de sex masculin cu boli cardiovasculare sau cu risc de boli cardiovasculare faţă de pacienţii de sex feminin este legată probabil de existenţa asocierii mult mai importante la lotul de bărbaţi cu ceilalţi factori de risc (fumat, consum de alcool)

Riscul de a dezvolta disfuncţie endotelială creşte cu numărul factorilor de risc prezenţi.

În funcţie de antecedentele heredocolaterale:

- Deces prin boală cardiovasculară la rude de gradul I-II: 2 cazuri la bărbaţi şi 17 cazuri la femei
- DZ tip 2 la rudele de gradul I – II: 4 cazuri la bărbaţi şi 11 cazuri la femei
- Hipercolesterolemie familială la rudele de gradul I – II: 1 caz la femei

Într-un număr de 208 cazuri pacienţii au prezentat sindrom metabolic, cu o frecvenţă mai mare la femei 124 (59,62%) şi 84 bărbaţi (40,38%).

În 89 de cazuri pacienţii au prezentat asocierea de multipli factori de risc: fumat, hipertensiune arterială, HDL<40 mg/dL, istoric familial de boală cardiacă ischemică (BCI) precoce (BCI<55 ani la rude de sex masculin şi BCI<65 ani la rude de sex feminin), vârsta (bărbaţi>45 ani, femei>55 ani)

Studiul demonstrează importanţa factorilor de risc modificabili în apariţia bolii cardiovasculare. El se aliniază eforturilor concertate ale specialiştilor români ce urmăresc scăderea mortalităţii cardiovasculare cu 10% în următorii cinci ani. Este necesară elaborarea unei strategii care să îmbine atitudinile individuale (evaluare, stratificarea riscului cardiovascular, aplicarea intervenţiei, reevaluarea rezultatelor) cu cele populaţionale (accesibilitate crescută la măsurile de prevenţie cardiovasculară), având drept obiectiv fundamental reducerea morbidităţii şi mortalităţii cardiovasculare (5).

Unele măsuri pe care ţări vest-europene le-au adoptat şi la care medicii de familie din ţara noastră s-ar putea ralia cu succes sunt:

- realizarea de cercetări naţionale şi internaţionale privind nutriţia şi bolile cardiovasculare
- integrarea în serviciile de sănătate, în special cele primare, a recomandărilor privind o alimentaţie corectă şi echilibrată
- implementarea de programe de promovare a unei alimentaţii corecte
- programe de informare în şcoli şi instituţii educaţionale
- realizarea unui sistem de monitorizare a comportamentelor privind sănătatea, factorii de risc, nutriţia, bolile şi mortalitatea la nivelul populaţiei (6,7,8).

CONCLUZII

Studiul demonstează rolul foarte important jucat de factorii de risc modificabili

Scanned with OKEN Scanner

pentru apariţia bolilor cardiovasculare la populaţia rurală din România.

Atât femeile cât şi bărbaţii cu boală cardiovasculară prezentă, cât şi cei cu risc crescut de boală cardiovasculară prezintă valori ale colesterolului mult mai mari faţă de cei cu risc scăzut sau fără risc de boală cardiovasculară.

Hipertensiunea arterială este mai frecventă la pacienţii cu boală cardiovasculară cât şi cei cu risc crescut de boală cardiovasculară faţă de cei cu risc scăzut sau absent. Aceasta oferă speranţa că prin măsuri adecvate de prevenţie se poate obţine o scădere a incidenţei bolilor cardiovasculare şi deci a morbimortalităţii asociate.

BIBLIOGRAFIE

1. Ballantyne CM. Evolving concepts and a new approach for management of hyperlipidemia. *Eur Heart J Suppliments* 2002.
2. Gherasim L. Tratamentul dislipidemiilor şi al condiţiilor patologice cardiovasculare associate in lumina recomandărilor NCEP-ATP III. *Med Internă* 2004; 1: 7-11.
3. Lewis S, Moye LA et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol level in the average range. Results of Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. *Ann Intern Med* 1998;
4. Wilson JD, Braunwald E et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12th ed. vol. 2. Apendix and Index. New York: McGraw- Hill Inc., 1991.
5. Dragotă M. Dieta – rol esenţial în prevenirea bolilor cardiovasculare. *Viaţa medicală* 2010; 8: 1-2.
6. Gavrilescu CM, Munteanu D, Paraschiv C, Ghiuru R. Rolul sanogen al substanţelor antioxidante naturale. *Rev Med Chir Soc Med Nat* 2005; 109 (1 supl): 52-54.
7. Gavrilescu CM, Ghiuru R, Paraschiv C, Munteanu D. Efectul benefic al dietei asupra riscului cardiovascular. *Rev Med Chir Soc Med Nat* 2007; 111 (1 supl. 2): 822-826.
8. *** The LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol level. *N Engl J Med* 1998;

NOUTĂŢI

STUDIUL TOXICITĂŢII EXTRACTULUI APOS DE *TRIGONELLA FOENUM-GRAECUM*

Utilizarea plantelor medicinale în terapie este o practică frecventă în ţările în curs de dezvoltare. Pentru multe dintre aceste plante lipsesc informaţiile privind posibilele efecte adverse. Prezentul studiu evaluează toxicitatea seminţelor de schinduf (*Trigonella foenum-graecum* (L.)) la animale de experienţă gestante. Extractul apos liofilizat obţinut din seminţele speciei a fost administrat în doze de 500 şi 1000 mg/kg/zi unor femele gestante de şoarece pe parcursul întregii perioade de gestaţie. S-au observat o scădere în greutate a fetuşilor, o creştere a ratei de mortalitate a fetuşilor, precum şi o creştere a incidenţei malformaţiilor fetale. Seminţele de *Trigonella foenum-graecum* (L.) influenţează negativ funcţia de reproducere şi au potenţial teratogen (Khalki L, Ba M'hamed S, Bennis M, Chait A, Sokar Z. Evaluation of the developmental toxicity of the aqueous extract from *Trigonella foenum-graecum* (L.) in mice. *J Ethnopharmacol* 2010; 131: 321-325).

Anca Miron

Scanned with OKEN Scanner

HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS IN NORTH-EASTERN ROMANIA

Pia-Manuela Voicu[1], Camelia Cojocariu[2], Elena Petrescu-Dănilă[1], C. Stanciu[2], M. Covic[3], M. Rusu[1], Ancu Trifan[2]

"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi

School of Medicine

1. Department of Biochemistry

2. Institute of Gastroenterology and Hepatology

3. Department of Genetics

HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS IN NORH-EASTERN ROMANIA (Abstract): Hereditary hemochromatosis is a genetic disturbance of iron metabolism resulting in iron overload in several organs and their functional failure. Early diagnosis is necessary to start a simple and effective therapy: bleeding. It is the most frequent genetic disease in some populations. Our **objectives** were 1. An estimate of the expectancy of the disease in the population of our geographic region, and 2. To diagnose the disease by applying the established methods and estimate the efficiency of our diagnosis. **Methods**: 1.To estimate the expectancy, we genotyped 200 persons for the most frequent mutations causing the disease: HFE-C282Y and HFE-H63D by PCR-RFLP. 2. To diagnose the disease phenotypically we determined plasma iron level, ferritin level and transferrin saturation index in 549 patients previously diagnosed as chronic hepatitis or cirrhosis and genotyped those with hemochromatosis phenotype. **Results**: 1. We found allelic frequencies of 1.75% and 13.25% for the HFE-C282Y and H63D mutant alleles respectively. From these frequencies we calculated that a severe case caused by a C282Y/C282Y homozygote can arise in 816 people and a mild case caused by a C282Y/H63D compound heterozygote can arise in 100 people 2. Among 549 patients we found 10 to have the phenotype of hemochromatosis and 3 out of the 10 were found to carry mutations: two in the HFE gene (one homozygous C282Y and one compound heterozygous C282Y/ H63D) and one in the hemojuvelin (HJV) gene (a G320V). **Key words**: PREVALENCE, HFE-C282Y, HFE-H63D, HJV-G320V

Hereditary hemochromatosis is the most frequent genetic disease in some regions of Europe such as Scandinavia, Ireland, Britain (UK) and Brittany (France). In these regions the disease is a public health problem. In other European and American regions its frequency is lower but its severe consequences and its curability makes early diagnosis very important. This is also our reason for initiating its study in our region. Some of our results have been published elsewhere (1) or are being prepared to be published. This is a summing-up report of what we have done to date.

The disease has been described by Trousseau in 1865 as 'bronze diabetes with cirrhosis' and coined as hemochromatosis by Recklinghausen in 1889. In 1996 the HFE gene and its mutations C282Y (a cysteine to tyrosine substitution at codon 282) and H63D (a histidine to aspartic acid substitution at codon 63), were described by Feder and colleagues (2). About 83% of patients genotyped by Feder were C282Y homozygous. Since the HFE gene discovery, new genes have been discovered to be involved in hemochromatosis and their encoded proteins to be involved in iron metabolism.

Scanned with OKEN Scanner

Brief presentation of iron-overload pathophysiology. Hemochromatosis is due to iron overload in tissues, resulting in death of cells. The outcome of iron overload can be hepatic cirrhosis, heart failure, diabetes, arthroses, hypogonadotropic hypogonadism etc. Iron overload is due to a systemic deregulation of iron metabolism. The central regulator of iron homeostasis is hepcidin, a polypeptide of 25 aminoacids secreted by hepatocytes into plasma (as a hormone). Almost all iron overloads are dues to a hepcidin deficiency, except one caused by the ferroportin excess. Ferroportin is a protein expressed by enterocytes, hepatocytes and macrophages and is inserted into those cells membranes where it facilitates iron export. The ferroportin expression is negatively regulated by hepcidin. Extracellular hepcidin binds membrane ferroportin causing its internalization and proteolysis (3).

Hepcidin's expression and secretion by hepatocytes is upregulated by several proteins organized into at least two pathways. One pathway is acted by Fe-transferrin (Fe-Tf), transferrin receptor 1 (TfR1), transferrin receptor 2 (TfR2), and HFE. HFE, a protein of the major histocompatibility complex I (MHC) superfamily, can form complexes with both TfR1 and TfR2 transferrin receptors, but in different manners. Association of TfR1 with Fe-TF or HFE is mutually exclusive (i.e. TfR1 associates with either HFE or Fe-Tf), while TfR2 associates with both Tf and HFE. The ternary complex TfR2-Tf-HFE is the positive transcription regulator of the HAMP gene encoding hepcidin's precursor. Fe-Tf abundance in plasma releases HFE from TfR1 in hepatocytes, making it available for the ternary complex TfR2-Tf-HFE which increases the hepcidin synthesis and secretion. Hepcidin negatively regulates ferroportin activity and a retention of iron in enterocytes and macrophages (main sources of plasma iron) occurs, maintaining a constancy of plasma iron-transferrin concentration (4).

A second pathway regulating the hepcidin level is acted by hemojuvelin and the members of the bone morphogenetic proteins (BMP) signaling pathway. This pathway assures an influence of infection/inflammation and hypoxia over the iron metabolism via hepcidin secretion (4). Hemojuvelin deficiency is associated with a very severe iron overload.

Type 1 of hereditary hemochromatosis is due to mutants inactivating HFE. Type 2A, 2B and type 3 hemochromatosis are dues to inactivating mutations in hemojuvelin, hepcidin and transferrin receptor 2 (TfR2) respectively. Type 4 hemochromatosis is due to mutations in the ferroportin encoding gene that preclude ferroportin to be negatively regulated by hepcidin.

Our approach to hemochromatosis in our geographical region. We had two objectives in our study: 1) To estimate the expectancy of the disease by genotyping a sample of normal population for the most frequent HFE mutations, C282Y and H63D, and 2) To use and optimize methods of discovering the disease among patients.

MATERIALS AND METHODS

Population samples: For the prevalence of the C282Y and H63D alleles in the healthy population the sample consisted of 200 individuals. Forty were healthy blood donors and 160 were ambulatory and hospitalized patients with diagnoses not suggesting hemochromatosis, liver diseases, diabetes or rheumatism. We included these patients in the sample in order to vary its geographical origin. Eighty -five originated from the Iasi district (including the blood donors), 33, 19, 23, 24 and 16 individuals originated from the districts of Vaslui, Bacau, Botosani, Suceava and Neamt respectively. 105 were males and 95 were females. All the subjects were genotyped for C282Y and 146 subjects were genotyped for H63D.

Scanned with OKEN Scanner

TABLE I
Mutant genotypes of HFE and their frequency in Moldavia

Genotype	Nr of subjects tested	Nr of subjects with genotype	Percentage
C282Y/+	200	7	3.5
C282Y/ C282Y	200	0	0
H63D/+	140	28	20
H63D/H63D	140	4	2.9
C282Y/ H63D	140	0	0

For searching the disease among patients, the sample consisted of 549 patients hospitalized at the Institute of Gantroenterology and Hepatology Iaşi, diagnosed as chronic hepatitis or cirrhosis. The ages were: under 30: 28 patients; 30-39: 79 patients; 40--49: 177 patients; 50-59: 235 patients; over 60: 30 patients; 208 were men and 241 were women. The patients were tested for plasma iron level, transferrin saturation index, and ferritin level in addition to other investigations (including liver biopsies in some cases) specific to their pathology. Ten patients having high cumulated levels of blood iron, transferrin saturation index and ferritin or a hepatic iron overload, discovered at the liver biopsy were genotyped for C282Y and H63D and one of them was sequenced for mutations in ferroportin, hepcidine and hemojuveline genes. Informed consent was obtained from all the subjects in the two groups mentioned.

Biochemical investigations: Iron level and the total capacity of iron binding were determined colorimetrically by using commercial kits. Transferrin saturation index was calculated from the two values aforementioned. Ferritin was determined by using an immunochemical method with a commercial kit.

Genotyping: The C282Y and H63D mutations were tested by a PCR- RFLP analysis as described (1,5). Parts of the HFE gene were PCR amplified using appropriate primers and the amplicons obtained were digested with restriction enzymes: RsaI for C282Y and MboI for H63D. The fragments obtained were analyzed for their sizes after electrophoretic separation in agarose gels.

The sequencing of ferroportin, hepcidin and hemojuvelin genes was carried out in the molecular biology laboratory of the Lille University Hospital (France) by one of us.The genomic DNA was extracted with a Qiagen kit, The entire coding regions and splice sites of all these genes were sequenced using a terminator cycle sequencing reaction kit and a 3130 XL Genetic Analyzer (Applied Biosystems),

RESULTS

Our first goal was to evaluate how frequently we expect a hemochromatosis case in our population. A population sample of 200 persons from the Moldavian territory was organized, consisting of individuals not suspected of hemochromatosis. The distribution of HFE mutant alleles in our population group designed to evaluate prevalence of mutations in HFE gene are presented in Table I.

The allele frequency (nr. of chromosomes carrying the mutant allele x 100 / total nr of chromosomes) calculated from the data (tab. I) are 1.75 (95% confidence interval: 0.7 – 3.7) for the C282Y mutant allele and 13.25 (95% confidence interval 10.4 – 16.5) for the H63D allele. Also from the data, there is an expectancy of one homozygous (possibly ill) C282Y/C282Y person out of 816 persons. This would be so if penetrance of the mutant allele was 1. However, penetrance is lower than 1 and varies in different populations (6). As we do not know yet penetrance (nr of persons with phenotype / nr of persons with genotype) in our population, we can only assess that we expect at most one person suffering from hemochromatosis among 816 persons. As to the compound heterozygote C282Y/H63D its expectancy

Scanned with OKEN Scanner

is much higher (one out of 100 individuals), but this genotype very rarely causes hemochromatosis (generally a mild iron overload with little clinical consequences) (6).

Our second goal was to apply and optimize a selection method in order to discover among clinically suspects the persons who really suffered from hemochromatosis. As genotyping is more expensive and do not always discover the disease, we tested 549 patients, whose clinical status suggested possible hemochromatosis for iron-overload parameters generally recommended (6): plasma iron level, transferrin saturation index and ferritine level. We selected eventually 10 patients cumulating iron blood levels higher than 160 mg/dL, transferrin saturation index higher than 70 and a ferritin level higher than 500 ng/mL for genotyping. Three of them were found to carry mutations: one was a HFE C282Y/C282Y homozygote, another one was a HFE C282Y/H63D compound heterozygote and the third one had no mutations in HFE. After sequencing other genes (ferroportin, hepcidin and hemojuvelin genes) a homozygous G320V mutation was finally found in the hemojuvelin gene.

DISCUSSION

In this study we aimed to diagnose hemochromatosis among our patients. First we wished to estimate the status of the most frequent mutations causing hereditary hemochromatosis, the HFE C282Y and H63D mutant alleles, in the broad population of our region. We established a population sample of 200 people from most part of the districts of the region. Subjects composing the sample were healthy blood donors and (in majority) patients with various diseases, but not the ones possibly suggesting hemochromatosis. We think that did not cause a bias of the data since the mutations we found were in heterozygous condition, known as not having a phenotype. The allelic frequency of the HFE- C282Y found in our population, 1.75%, can be compared with allelic frequencies in other regions in Eastern Europe: northwestern Poland 4.73% (9), southern Poland 3.11 % (10) , Moscow region 3.4 % (11), Czech Republic 3.45 % (12), Hungary 3.40 % (13), Slovenia 3.61 % (7), Croatia 3.30 % (8) , Serbia-Montenegro 1.60 %(14), Bosnia-Herzegovina 2.25 % (15) Bulgaria (Sofia Region) 0 % (16), Greece 0.3 % (17). Our figure fits approximately the interesting (but not very well understood) pattern of northwest-to-southeast decline of the frequency available in Europe. This may account for the population migrations in the past. The allelic frequency of H63D in our population (13.25) is close to the frequencies in almost all European and non European populations.

From our figures a maximal expectancy of one individual affected by severe hemochromatosis in approximately 800 people can be calculated, which makes hemochromatosis still a rare disease, but the most frequent genetic disease in our region and justifies special attention from the medical services.

We also tested a practical method to discover hemochromatosis in patients who, we had reasons to suspect, were suffering from it. We applied the established rules as to discover the phenotype (6) and we found 10 patients having a hemochromatosis phenotype in a sample of 549 patients. They were genotyped for the HFE mutations and one of them was a C282Y/C282Y homozygote. This was close to expectancy in the general population, although we expected more in a group of pathology selected patients. This could be due to the lower than 1 penetrance of the mutant allele as well as to flaws in the phenotype or genotype determination, resulting in missing of some cases. A similar evaluation in a group of patients from southwestern Romania, four C282Y homozygotes were found among 21 cases of iron overload (18). As to the other

Scanned with OKEN Scanner

7 cases of phenotypic hemochromatosis in our group, some may have been secondary hemochromatosis (one of them had a myelodysplasic syndrome) and others may have had mutations in other genes. This was proved in one of them by sequencing other genes and finding a homozygous G320V mutation in the hemojuvelin gene, the second case to carry this mutation in Romania, after another one recently published (19). We have not yet discovered the cause of iron overload in the remaining 5 patients.

CONCLUSIONS

Allelic frequency of the HFE mutant allele C282Y in Moldavia is about 1.75% and the expectancy of a severe form of hemochromatosis is one in about 800 people.

Three cases of hereditary hemochromatosis were found by looking for its phenotype among 549 patients: one was a HFE--C282Y homozygote, a second was a HFE-C282Y/H63D compound heterozygote and a third was a HJV-G320V homozygote.

AKNOWLEDGEMENTS

We wish to thank University Hospitals of Rennes and Lille (France) laboratories personnel for help and advice with genotyping.

REFERENCES

1. Voicu PM, Cojocariu C, Petrescu-Danila E, Covic M, Stanciu C, Rusu M. Prevalence of HFE (hemochromatosis) gene mutations C282Y and H63D in a Romanian population. *Blood Cells Mol Dis* 2009; 42: 14-15.
2. Feder JN, Gnirke A, Thomas W et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1966; 13: 399-408.
3. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306: 2090-2093.
4. Zhang AS, Erns CA. Molecular mechanisms of normal iron homeostasis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 207-14.
5. Jouanolle AM, Gandon G, Jezequel P et al. Haemochromatosis and HLA-II. *Nature Genetics* 1996; 14: 251-252.
6. Brissot P, de Bels F. Current approaches to the management of hemochromatosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 36-41.
7. Cukjati M, Vaupotic T, Ruprcht R, Curin-Serbec V. Prevalence of H63D, S65C and C282Y hereditary hemochromatosis gene mutations in Slovenian population by an improved high-throuput genotyping assay. *BMC Med Genet* 2007; 8: 69.
8. Ristic S, Makuk J, Starcevic N et al. Hemochromatosis gene mutations in the Croatian and Slovenian populations. *Clin Genet* 2003; 64: 444-446.
9. Raszeja-Wyszomirska J, Kurzawski G, Suchy J et al. Frequency of mutations related to hereditary haemochromatosis in northwestern Poland. *J Appl Genet* 2008; 49: 105-107.
10. Moczulski DK, Grzeszczak W, Gawlik B. Frequency of the hemochromatosis C282Y and H63D mutations in a Polish population of Slavic origin. *Med Sci Monit* 2001; 7: 441-443.
11. Potechina ES, Lavrov AV, Samokhodskaya LM et al. Unique genetic profile of hereditary hemochromatosis in Russians: high frequency of C282Y mutation in population, but not in patients. *Blood Cells Mol Dis* 2005; 35: 182-188.
12. Cimburova M, Putova I, Provaznikova H, Pinterova D, Horak J. S65C and other mutations in the haemochromatosis gene in the Czech population. *Folia Biol (Praha)* 2005; 51: 172-176.
13. Andrikovics H, Kalmar L, Bors A et al. Genotype screening for hereditary hemochromatosis among voluntary blood donors in Hungary. *Blood Cells Mol Dis* 2001; 27: 334-341.
14. Saric M, Zamurovic LJ, Keckarevic-Markovic M et al. Frequency of the hemochromatosis gene

Scanned with OKEN Scanner

mutations in the population of Serbia and Montenegro. *Clin Genet* 2006; 70: 170-172.
15. Terzic R, Sehic A, Teran N, Terzic I, Peterlin B. Frequency of HFE gene mutations C282Y and H63D in Bosnia and Herzegovina. *Coll Antropol* 2006; 30: 555-557.
16. Ivanova A, von Ahsen N, Adjarov D, Krastev Z, Oellrich M, Wieland E. C282Y and H63D mutations in the HFE gene are not associated with porphyria cutanea tarda in Bulgaria. *Hepatology* 1999; 30: 1531-1532.
17. Papazoglu D, Exiara T, Spelatas M, Panagopoulos I, Maltezos E. Prevalence of hemochromatosis (HFE) gene mutations in Greece. *Acta Haematol* 2003; 109: 137-140.
18. Neghina AM, Anghel A, Sporea I et al. Mutant HFE genotype leads to significant iron overload in patients with liver diseases from western Romania. *J Appl Genet* 2009; 50: 173-176.
19. Militaru MS, Popp RA, Trifa AP. Homozygous G320V mutation in the HJV gene causing juvenile hereditary haemochromatosis type A. A case report. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010; 19: 191-193.

NOUTĂȚI

NORADRENALINA MAI EFICIENTĂ ȘI MAI BINE TOLERATĂ DECÂT DOPAMINA ÎN ȘOCUL CARDIOGEN

Administrarea unui vasopresor ca primă intenție în tratamentul șocului este controversată. Atât în șocul septic cât și în cel cardiogenic dopamina este cel mai des folosită. În absența unor studii clinice randomizate comparative, o serie de studii observaționale recente subliniază obținerea unor rezultate mai bune cu ajutorul noradrenalinei. Este și motivul pentru care autorii, reanimatori din Belgia și Spania, prezintă cel mai vast studiu clinic ce compară dopamina și noradrenalina în tratamentul de primă intenție al șocului. Diagnosticul a fost stabilit pe baza prezenței unei hipotensiuni arteriale (presiunea arterială – PA medie <70 mm Hg, sau PA sistolică <100 mm Hg), asociată cu semne de hipoperfuzie tisulară (alterarea stării mentale, paloare tegumentară, scăderea debitului urinar, nivelul lactatului >2 mmol/L). În total, 1679 de subiecți au fost randomizați în dublu orb între o perfuzie de dopamină sau de noradrenalină. În caz de rezultate insuficiente asupra PA cu doza maxim admisă (20 microg/kg/min pentru dopamină, respectiv 0,19 microg/kg/min pentru noradrenalină), adrenalina, dopamina sau vasopresina au fost administrate repetitiv. Toate celelalte tratamente (în special hidrocortizonul sau proteina C activată în cazul șocului septic) au fost administrate conform deciziei clinicienilor pentru fiecare caz în parte. Criteriul principal de evaluare a fost nivelul deceselor după 28 de zile de evoluție. Caracteristicile celor 2 loturi au fost comparabile, cu un total de 62,2% de șocuri septice, 15,7% șocuri hipovolemice (hemoragice) și 16,7% șocuri cardiogenice. Mortalitatea globală la 28 de zile a fost apropiată în cele 2 loturi, 52,5% decese în lotul cu dopamină, față de 48,5% în lotul cu noradrenalină ($p=0,10$). Toleranța la noradrenalină a fost mai bună, cu 12,4% evenimente aritmice, față de 24,1% în cazul dopaminei ($p<0,001$). Nu au fost semnalate diferențe pentru alte efecte secundare. Deși s-ar putea aduce o serie de critici (cum ar fi asocierea în studiu a șocului cardiogen cu cel necardiogen, cele două având etiologii atât de diferite, sau faptul că o serie de metode terapeutice din șocul cardiogen – revascularizația percutană, contrapulsiunea aortică, asistența ventriculară stângă – nu sunt detaliate, alături de evaluarea administrării de vasopresină), prezentul studiu demonstrează că administrarea de noradrenalină ca medicație de primă intenție în șocul cardiogen, departe de a crește mortalitatea, este mai bine tolerată și mai eficace (DeBacker D et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362: 779-789).

Al.D. Ciochină

Scanned with OKEN Scanner

ROLUL VIDEOCAPSULEI ENDOSCOPICE ÎN DIAGNOSTICUL TUMORILOR DE INTESTIN SUBŢIRE - ANALIZA UNEI SERII

Ana-Maria Singeap, Anca Trifan, Camelia Cojocariu, C. Sfarti, C. Stanciu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

CAPSULE ENDOSCOPY ROLE IN SMALL BOWEL TUMORS DIAGNOSIS (Abstract): Since the introduction of capsule endoscopy (CE), several studies suggested a higher frequency of small bowel tumors (SBTs) than previously reported. **Material and method**: We evaluated the prevalence, presentation and diagnostic work-up of SBTs in patients undergoing CE in a single referral center. During 2003 - 2009, 102 patients underwent CE. For each patient with suspected SBT at CE, with subsequent histological confirmation, we registered clinical and biological features, imaging methods performed and management. **Results**: SBTs were detected in 4.9% of patients undergoing CE. The main indication for CE was obscure gastrointestinal bleeding. All patients had undergone, before CE, at least one procedure evaluating the small bowel. All patients had iron-deficiency anemia, some presented also other gastrointestinal symptoms. The main SBT type was gastrointestinal stromal tumor. Three patients underwent single-balloon enteroscopy; surgery was performed in all patients. No retention of capsule occurred. CE could be used as first choice as diagnostic tool when SBTs are suspected. **Key words**: SMALL BOWEL TUMORS, CAPSULE ENDOSCOPY, ENTEROSCOPY

Tumorile de intestin subţire reprezintă aproximativ 3-6% din toate tumorile tubului digestiv (1); majoritatea sunt maligne, reprezentând însă doar 1,1-2,4% din tumorile maligne gastrointestinale (2). Diagnosticul tumorilor de intestin subţire rămâne dificil datorită raritătţii lor, tabloului clinic variabil şi nespecific cu care acestea se prezintă, precum şi metodelor inadecvate de investigare a intestinului subţire. Un progres incontestabil în diagnosticul tumorilor de intestin subţire îl aduce videocapsula, tehnică endoscopică revoluţionară prin acurateţe şi siguranţă. Există studii ce susţin că utilizarea acesteia în practică a crescut considerabil rata de diagnostic a tumorilor de intestin subţire, până la 2-9 % (3-7). Folosirea acesteia în cadrul unui algoritm judicios de investigare a intestinului subţire poate asigura diagnosticul şi totodată îmbunătăţi prognosticului pacienţilor cu tumori de intestin subţire.

Studiul de faţă îşi propune să prezinte cazurile de tumori de intestin subţire depistate cu ajutorul videocapsulei pe baza experienţei unui singur centru, analizând frecvenţa acestora, tipul histologic, modalitatea de prezentare clinică, demersul diagnostic complet, tratamentul şi prognosticul.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am analizat cazurile de tumori de intestin subţire depistate cu ajutorul videocapsulei endoscopice la pacienţii investigaţi prin această metodă, pentru diverse indicaţii, în Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi în perioada 2003-2009.

Au fost analizate modalitatea de prezentare clinică a acestor pacienţi, indicaţia pe baza cărora a fost efectuată investigaţia cu

Scanned with OKEN Scanner

videocapsula, rezultatele acesteia, investigaţiile efectuate anterior videocapsulei şi ulterior acesteia, localizarea şi tipul histologic al tumorii, conduita terapeutică şi evoluţia pacienţilor.

REZULTATE

Caracteristici generale. Dintre cele 102 investigaţii efectuate cu videocapsula endoscopică de intestin subţire în perioada 2003--2009 în Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi, în cinci cazuri au fost depistate tumori de intestin subţire, ulterior confirmate histologic, reprezentând 4,9% din cazuri. Din cei cinci pacienţi, trei au fost de sex masculin, doi de sex feminin, vârsta fiind cuprinsă între 39 şi 72 de ani.

Indicaţia videocapsulei de intestin subţire. Indicaţia de efectuare a videocapsulei de intestin subţire a constituit-o la toţi cei cinci pacienţi hemoragia digestivă de cauză obscură, la trei pacienţi manifestându-se prin testul hemoragiilor oculte pozitiv şi anemie feriprivă, iar la doi pacienţi prin hemoragie digestivă manifestă; în toate cazurile etiologia a rămas neprecizată după investigaţiile endoscopice de primă linie (endoscopie digestivă superioară şi colonoscopie).

Tablou clinic asociat. Pacienţii investigaţi pentru hemoragie digestivă manifestă (melenă) de cauză obscură nu au prezentat simptome digestive asociate, ci doar simptome caracteristice sindromului anemic (astenie, vertij). În cazul pacienţilor a căror indicaţie de videocapsulă a constituit-o hemoragia digestivă ocultă, s-au înregistrat ca simptome asociate scăderea ponderală la doi pacienţi, sindrom dispeptic manifestat prin greaţă, disconfort abdominal postprandial la un pacient, precum şi tablou sugestiv de subocluzie (dureri abdominale intermitente crampiforme, vărsături alimentare, încetinirea tranzitului intestinal) la alt pacient. De altfel, motivul consultului gastroenterologic l-a constituit la această din urmă categorie de pacienţi simptomatologia digestivă, probele biologice de rutină evidenţiind sindrom anemic feripriv, cu testul hemoragiilor oculte pozitiv.

Investigaţii efectuate anterior şi ulterior videocapsulei. Toate investigaţiile cu videocapsula au fost realizate urmărind algoritmul de investigare al hemoragiei digestive oculte/obscure, toţi cei cinci pacienţii fiind investigaţi anterior videocapsulei prin endoscopie digestivă superioară şi inferioară (ambele negative), la doi din cei cinci pacienţi efectuându-se şi endoscopie digestivă superioară second-look.

Un pacient care prezenta simptomatologie digestivă manifestă ca sindrom subocluziv a efectuat înainte de videocapsulă tranzit de intestin subţire şi tomografie computerizată abdominală, fără diagnostic.

Un pacient care prezenta melene repetate a efectuat înainte de videocapsulă scintigrafie cu hematii marcate, care a evidenţiat sursă de sângerare la nivelul cadranului abdominal superior stâng.

Doi pacienţi au efectuat după videocapsulă enteroscopie care a identificat leziunea, a descris suplimentar caracteristicile macroscopice şi a stabilit localizarea, în preambulul intervenţiei chirurgicale.

Aspect endoscopic, localizare şi diagnostic histologic. Într-un caz s-a evidenţiat la videocapsulă doar sângerare activă la nivelul jejunului, fără a se identifica o leziune propriu-zisă subjacentă. La acest pacient, laparotomia exploratorie a stabilit diagnosticul de adenocarcinom avansat. La ceilalţi patru pacienţi aspectul a fost de masă (leziune protruzivă). La un pacient au fost evidenţiate două leziuni protruzive ocupând circa un sfert din lumenul intestinal ileal, una cu modificare minimă a culorii mucoasei cu aspect uşor albicios, cealaltă cu mucoasă de aspect aparent normal, ridicând în discuţie şi diferenţierea de un relief format în dinamică; în acest caz diagnosticul final histologic în urma laparoscopiei cu rezecţie de ileon a fost tumoră carcinoidă.

Scanned with OKEN Scanner

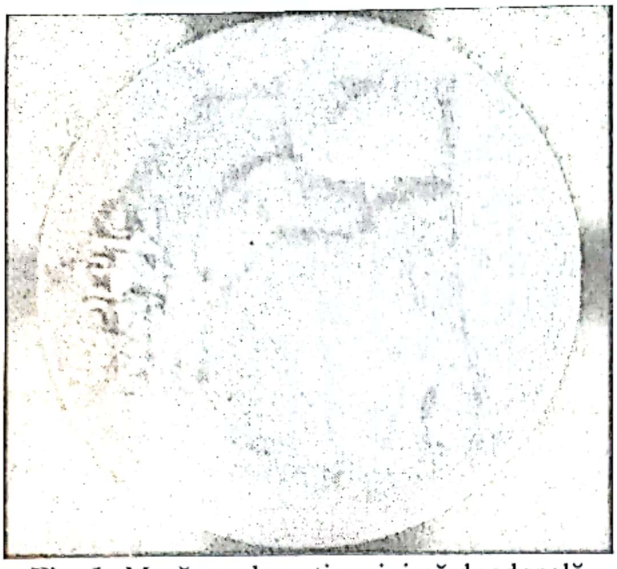


Fig. 1. Masă cu ulceraţie minimă duodenală

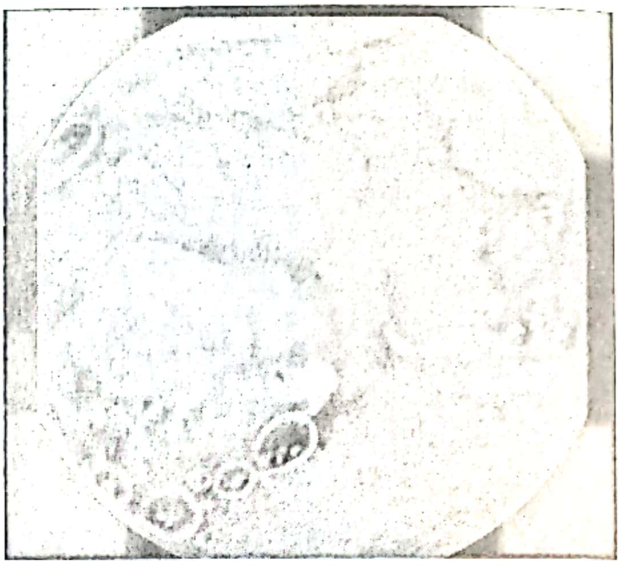


Fig. 2. Leziune ulcerată jejunală

La un pacient, masa protruzivă ocupa aproximativ o treime din lumenul duodenal şi prezenta ulceraţie minimă (fig. 1). Diagnosticul histologic al piesei operatorii a fost de tumoră stromală duodenală. La un pacient, leziunea protruzivă se prezenta pe circa o treime din circumferinţa jejunului, cu aspect modificat al culorii mucoasei (violacee); diagnosticul pe piesa operatorie a fost de tumoră stromală jejunală. La un pacient, masa protruzivă jejunală prezenta aspect ulcerat evident (fig. 2). Diagnosticul histologic pe piesa operatorie a fost de asemenea de tumoră stromală jejunală. La nici unul din aceşti patru pacienţi nu a fost evidenţiată sângerare activă din leziune, dar la cei din urmă doi pacienţi au fost vizibile cheaguri de sânge în lumenul intestinal în vecinătatea leziunii sau în aval de aceasta. Nu au fost evidenţiate stenoze.

Timpul de tranzit intestinal al videocapsulei. Timpul de tranzit intestinal a variat larg, între 2 ore şi 10 minute şi peste 8 ore.

Conduita terapeutică. Toţi pacienţii au fost referiţi serviciului de chirurgie, trei pacienţi imediat după efectuarea videocapsulei, doi pacienţi după ce a fost efectuată şi enteroscopie ulterior videocapsulei.

Un pacient a fost diagnosticat intraoperator cu adenocarcinom avansat şi nu a beneficiat de sancţiune curativă; unui pacient cu descriere intraoperatorie de stenoze ileale multiple i s-a efectuat enterectomie segmentară, efectuând apoi în urma diagnosticului histopatologic de tumoră carcinoidă chimioterapie specifică. Trei pacienţi au beneficiat de rezecţii segmentare curative pentru tumori stromale.

Evoluţie. Un pacient diagnosticat cu adenocarcinom avansat a evoluat rapid nefavorabil.

Un pacient cu tumoră carcinoidă rezecată şi chimiotratată a prezentat evoluţie favorabilă cu lipsa recidivei la patru ani după intervenţie. Trei pacienţi cu tumoră stromală jejunală benignă au evoluat favorabil postoperator.

DISCUŢII

Frecvenţa tumorilor de intestin subţire depistate a fost de 4,9 % din totalitatea investigaţiilor efectuate cu videocapsula în perioada 2003-2009 în Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi; cei cinci pacienţi diagnosticaţi aparţinând unei serii de 102 pacienţi investigaţi pentru diferite indicaţii. Procentul este asemănător altor serii de dimensiuni similare comunicate până acum, respectând constatarea unui studiu multicentric european din 2008 privind corelaţia inversă a frecvenţei tumorilor de intestin subţire detectate cu numărul total

Scanned with OKEN Scanner

de investigaţii efectuate (8), explicaţia constând probabil în stricteţea criteriilor de investigare cu videocapsula aplicate.

În centrul nostru, videocapsula a fost administrată respectând riguros indicaţiile stabilite consensual, toate explorările fiind efectuate pentru hemoragie digestivă de cauză neprecizată, manifestă sau ocultă. La doi pacienţi, hemoragia digestivă manifestă de cauză rămasă neprecizată după endoscopie digestivă superioară şi colonoscopie a motivat administrarea videocapsulei, iar la ceilalţi trei pacienţi indicaţia a constat în depistarea biologică a anemiei feriprive cu testul hemoragiilor oculte pozitiv. Au fost evidenţiate tumori ce s-au dovedit maligne la doi pacienţi (adenocarcinom şi respectiv tumoră carcinoidă), un caz în stadiu avansat ce nu mai beneficiat de tratament curativ. Ordinea investigaţiilor a depins de simptomatologia dominantă – de exemplu s-a efectuat tomografie computerizată abdominală la pacientul cu sindrom subocluziv înaintea videocapsulei. Videocapsula a fost efectuată fie cu indicaţie *negativă* - prin lipsa de elucidare a diagnosticului după alte investigaţii, fie cu indicaţie *pozitivă* - impusă de o investigaţie anterioară cu rezultat patologic (scintigrafie cu hematii marcate).

Enteroscopia a fost efectuată în două cazuri după videocapsulă şi înaintea intervenţiei chirurgicale, aducând informaţii suplimentare privind aspectul şi localizarea tumorii. Sensibilitatea superioară a videocapsulei în detectarea leziunilor intestinului subţire faţă de alte metode a fost evidenţiată de multiple studii (9,10,11,12), studii recente sugerând eficienţa comparabilă a CE cu enteroscopia (13,14). Într-adevăr, în seria studiată, pacienţii care au efectuat enteroscopie au beneficiat de o descriere macroscopică suplimentară a leziunii, în preambulul intervenţiei chirurgicale. Timpul de tranzit intestinal a variat larg între 2 ore şi 10 minute şi peste 8 ore. Momentul depistării leziunii s-a corelat cu timpul de tranzit intestinal în sensul unui timp total de tranzit mai scurt în cazul leziunilor descrise proximal pe traiectul intestinului subţire şi al unui timp de tranzit prelungit (chiar peste durata de funcţionare a capsulei) în cazul leziunilor descrise distal, în a doua jumătate a intestinului subţire. Aceasta ar putea ridica ipoteza influenţării timpului de tranzit de către tumoră (prin stază suprajacentă sau motilitate afectată în segmentul din amonte). Desigur că observaţia necesită validare, prin studierea unui număr mai mare de cazuri.

Ca localizare a fiecărei tumori în raport cu tipul histologic, distribuţia a respectat tendinţele descrise în literatură (15) : tumora carcinoidă a avut sediu ileal, iar tumorile stromale au fost localizate jejunal. Am constatat că nu există o corelaţie între impactul vizual imediat al leziunilor şi severitatea diagnosticului. De altfel putem susţine că obiectivul capsulei nu trebuie sa fie diagnosticul cert, ci evidenţierea de indicii care impun continuarea demersului diagnostic, fie cu alte metode dedicate intestinului subţire (enteroscopie), fie laparotomie.

Nu au fost înregistrate complicaţii la nici unul dintre cazuri, videocapsula dovedindu-se o tehnică atât neinvazivă, cât şi sigură.

Toţi pacienţii au fost referiţi chirurgiei, trei pe baza rezultatului videocapsulei, doi după efectuarea în completare a enteroscopiei care a adus un plus de informaţii privind aspectul şi topografia leziunilor. Videocapsula a dictat singură indicaţia chirurgicală în cazurile în care există tablou clinic invalidant şi în cazul evidenţierii de sângerare activă fără identificare de leziune, aşadar în situaţiile când probabilitatea de a se recurge într-un final la sancţiune chirurgicală era destul de ridicată.

CONCLUZII

Procentul de tumori de intestin subţire evidenţiate la videocapsulă este mic, în contextul respectării standardului investigaţio-

Scanned with OKEN Scanner

nal al hemoragiei digestive obscure (oculte sau manifeste). Ar fi utile studii care să estimeze frecvenţa tumorilor de intestin subţire depistate de videocapsulă aplicată pentru alte indicaţii, pentru a stabili dacă, pentru a păstra cost-eficienţa, algoritmul trebuie păstrat sau, dimpotrivă, lărgirea indicaţiilor asigură creşterea randamentului.

Videocapsula endoscopică nu oferă diagnosticul final al tumorilor de intestin subţire, dar semnalează leziuni a căror semnificaţie ar putea fi anticipată prin analiza minuţioasă a caracteristicilor macroscopice. Ar fi necesară stabilirea în acest scop unor criterii vizuale cit mai fiabile şi de acurateţe crescută.

Videocapsula poate motiva decizia chirurgicală fie independent, fie completată de enteroscopie, în funcţie de suspiciunea clinică.

După cum am subliniat şi într-o analiză anterioară, videocapsula poate fi utilizată ca primă alegere în cazul suspiciunii de tumoră de intestin subţire, fiind urmată, dacă este necesar, de enteroscopie (cu balonaş unic sau dublu), pentru precizare histologică şi eventual tratament endoscopic (16,17).

BIBLIOGRAFIE

1. Gay C, Delvaux M. Small-bowel endoscopy. *Endoscopy* 2008 ; 40 : 140-146.
2. Rustgi AK. Small intestine neoplasms. In : Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th ed. Elsevier, 2006, 2703-2712.
3. de Franchis R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Signorelli C. Small-bowel malignancy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004 ; 14 : 139-148.
4. Cobrin GM, Pittman RH, Lewis BS. Increased diagnostic yied of small bowel tumors with capsule endoscopy. *Cancer* 2006 ; 107 : 22-27.
5. Bailey AA, Debinski HS, Appleyard MN et al. Diagnosis and outcome of small tumors found by capsule endoscopy : a three- center Australian experience. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 2237-2243.
6. Estevez E, Gonzalez-Conde B, Vazquez-Iglesis JL et al. Incidence of tumoral pathology according to study using capsule endoscopy for patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Surg Endosc* 2007 ; 21 : 1776-1780.
7. Urbain D, De Looze D, Demedts I et al. Videocapsule endoscopy in small-bowel malignancy : a multicenter Belgian study. *Endoscopy* 2006 ; 38 : 408-411.
8. Rondonotti E, Pennazio M, Toth E et al. Small-bowel neoplasms în patients undergoing video capsule endoscopy : a multicenter European study. *Endoscopy* 2008 ; 40 : 488-495.
9. Hara AK, Leighton JA, Sharma VK, Fleischer DE. Small bowel : preliminary comparison of capsule endoscopy with barium study and CT. *Radiology* 2004 ; 230 : 260-265.
10. Saperas E, Dot J, Videla S et al. Capsule endoscopy versus computed tomographic or standard angiography for the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 731-737.
11. Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME et al. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterol* 2002 ; 123 : 999-1005.
12. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities în patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 : 2407-2418.
13. Fukumoto A, Tanaka S, Shishido T et al. comparison of detectability of small-bowel lesions between capsule endoscopy and double-balloon endoscopy for patients with suspected small-bowel disease. *Gastrointestinal Endosc* 2009 ; 69 : 857-864.
14. Mata A, Bordas JM, Feu F et al. Wireless capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding : a comparative study with push enteroscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ; 20 : 189-194.
15. Johnson AM, Harman PK, Hanks JB. Primary small bowel malignancies. *Am Surg* 1985 ; 51 : 31-36.
16. Trifan A, Sîngeap AM, Cojocariu C, Sfarti C, Stanciu C. Small Bowel tumors in patients undergoing capsule endoscopy : a single center experience. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010 ; 19 (1) : 21-25.
17. Trifan A, Singeap AM, Cojocariu C et al. Single-balloon enteroscopy following videocapsule endoscopy for diagnosis of small bowel tumors : preliminary experiences. *Chirurgia* 2010 ; 105 (2) : 211-217.

Scanned with OKEN Scanner

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 4

SCREENING-UL COLONOSCOPIC LA PERSOANE ASIMPTOMATICE CU ISTORIC FAMILIAL DE CANCER COLORECTAL

Maria Maxim, Anca Trifan, C. Stanciu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

COLONOSCOPIC SCREENING OF ASYMPTOMATIC INDIVIDUALS WITH A FAMILY HISTORY OF COLORECTAL CANCER (Abstract): Background and Aims: First--degree relatives of colorectal cancer (CRC) patiens are at increased risk for developing colorectal neoplasm. The aim of our study was to evaluate the use of total colonoscopy as the screening test in asymptomatic individuals with a family history of colorectal cancer. **Material and method**: Colonoscopy was performed in 125 asymptomatic individuals (64 men and 61 women; mean age 51.7 ± 11.5 years, range 24-77 years) who had one or two first-deegree relatives with CRC. **Results**: Forty-five colorectal lesions were found in 36 subjects (28.8%): one (0.8%) adenocarcinoma, and 44 polyps (31 adenomas; 13 hiperplasic) (28.0%). The cecum was intubated in 96% of cases, and the procedure was generally well tolerated without complications. **Conclusions**: Total colonoscopy is a useful and safe screening procedure for the examinations of asymptomatic individuals with a family history of CRC. **Key words**: COLONOSCOPY, SCREENING, FAMILIAL COLON CANCER, FIRST-DEGREE RELATIVES

Cu peste un milion de cazuri noi şi aproximativ 500.000 de decese anual, cancerul colorectal (CCR) este o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial (1).

În România, asistăm la o creştere îngrijorătoare a prevalenţei CCR, care aproape s-a dublat în decursul unui deceniu (15,28%000 locuitori în 1996, ajungând la 28,6%000 locuitori în 2006) (2).

Aproximativ 20% din totalitatea cancerelor colorectale este reprezentat de CCR familial, care apare la pacienţi cu aglutinări familiale, dar nu respectă un model de transmitere ereditară (3,4). Riscul familial de CCR în prezenţa unei rude de gradul I este de 2-3 ori mai mare decât în populaţia generală şi creşte de 3-4 ori în prezenţa a două rude de gradul I cu CCR sau a unei rude de gradul I diagnosticată până la vârsta de 50 ani (5,6).

Scopul screening-ului este de a reduce mortalitatea prin reducerea incidenţei cazurilor avansate de boală. Screening-ul CCR poate atinge acest obiectiv prin detectarea adenocarcinoamelor într-un stadiu precoce, detectarea şi excizia polipilor adenomatoşi prin polipectomie endoscopică (7,8).

Colonoscopia este considerată cea mai bună metodă de screening pentru CCR pe care ghidurile actuale o recomandă la persoanele cu istoric familial de CCR (9-11).

Scopul studiului nostru a fost evaluarea oportunităţii unui program de screening pentru CCR la rudele de grad I a pacienţilor cu această boală malignă utilizând colonoscopia.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul s-a desfăşurat în Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie (IGH) Iaşi, în perioada mai 2008 – iunie 2010, iar participanţii la acest studiu au fost rudele de

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

Caracteristicile demografice ale lotului de studiu

Nr. de participanţi	125
Sex (bărbaţi:femei)	64:61
Vârsta medie (ani) (limite)	51,7±11,5 (24 -77 ani)
Mediul de proveniență	
Urban	84 (67,2%)
Rural	41 (32,8%)
Județul Iași	68 (54.4%)
Alte județe	57 (45,6%)
Rudele afectate cu CCR	
Părinți	84 (67,2%)
Frați/surori	41 (32,8%)
Numărul rudelor afectate	
1 rudă	118 (94,4%)
2 rude	7 (5,6%)

grad I a 460 pacienţi diagnosticaţi cu cancer colorectal. Din ianuarie 2008 am procedat la informarea detaliată a pacienţilor cu CCR privind incidenţa crescută a acestei boli maligne la rudele cu istoric familial şi importanţa diagnosticării acestui tip de cancer într-un stadiu precoce, vindecabil. Pacienţii au fost rugaţi să informeze rudele despre riscul crescut al bolii şi să le invite să participe la acest studiu. De asemenea, au fost trimise invitaţii la rudele pacienţilor, care cuprindeau un scurt material informativ despre riscul crescut în apariţia CCR la persoanele cu istoric familial de CCR şi posibilitatea depistării bolii într-un stadiu iniţial, vindecabil. Persoanele care au răspuns invitaţiei au primit informaţii suplimentare despre importanţa diagnosticului precoce a CCR cu ajutorul colonoscopiei, cu explicaţii detailate asupra procedurii endoscopice şi avantajelor metodei (posibilitatea examinării întregului colon, prelevarea de biopsii şi excizia polipilor depistaţi), fiind de asemenea atenţionaţi asupra discomfortului în timpul examinării şi potenţialele riscuri. După pregătirea corespunzătoare cu preparate orale de tip polietilen glicol (Fortrans) şi obţinerea consimţământului, participanţii au fost investigaţi colonoscopic la IGH Iaşi. În studiu au fost incluse persoane fără semne sugestive pentru CCR şi fără comorbidităţi severe care să interfereze cu realizarea colonoscopiei. Costurile au fost suportate de instituţia medicală, iar colonoscopia a fost efectuată de medici gastroenterologi experimentaţi, competenţi în endoscopie digestivă.

Pentru identificarea tipului histologic polipii depistaţi au fost biopsiaţi. Persoanelor cu un rezultat negativ la colonoscopie li s-a recomandat supraveghere colonoscopică la 5 ani.

REZULTATE

Dintre cele 460 persoane invitate, 245 (53,3%) au răspuns invitaţiei şi s-au arătat interesate de studiu, iar 125 (27,1%) s-au prezentat în perioada mai 2008-iunie 2010 la IGH pentru efectuarea colonoscopiei. Participarea la studiu a evidenţiat preponderenţa

TABELUL II

Rezultatele examenului colonoscopic

Rezultat colonoscopie	Nr. pacienți	%	Observații
Colonoscopie normală	48	38,4	
Adenocarcinom	1	0,8	Localizare: rectală Stadiu: Dukes B (T3N0)
Polipi	35	28	Nr. polipi: 44 Localizarea: rect-1; colon stâng-28; colon drept-15 ; Diametru: <10 mm-31 polipi; peste 10 mm-13 polipi Polipectomie: 24 pacienți
Boală hemoroidală	31	24,8	
Diverticuloză	10	8	

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL III
Examinarea histologică a leziunilor depistate

Leziune	Număr = 45	%
Adenocarcinom	1	2,2
Adenoame tubulare	18	40,0
Adenoame tubulo-viloase	8	17,8
Adenoame viloase	5	11,1
Polipi hiperplazici	13	28,9

nesemnificativă a sexului masculin - 64 bărbaţi (51,2%) faţă de 61 femei (48,8%), si a inclus persoane cu vârsta cuprinsă între 24 şi 77 ani (vârsta medie: 51,7 ± 11,5 ani), majoritatea provenind din mediul urban. Caracteristicile demografice ale lotului de studiu sunt prezentate în tabelul I.

În total, au fost identificate 45 leziuni la 36 pacienţi (28,8%): un adenocarcinom (0,8%) şi 44 de polipi (28%) (tab. II). Examinarea histologică a polipilor a confirmat 31 polipi adenomatoşi (18 polipi tubulari, 8 polipi tubulo-viloşi, 5 polipi viloşi) şi 13 polipi hiperplazici. La 14 pacienţi (11,2%) polipii depistaţi reprezentau adenoame avansate (definite cele cu diametrul = 10 mm sau histologic cu displazie de grad înalt sau cu componentă viloasă) (tab. III).

Examinarea completă a colonului s-a reuşit la 120 pacienţi (96%). Procedura a fost bine tolerată, fără complicaţii, sedarea conştientă fiind folosită în rare cazuri.

DISCUŢII

Creşterea incidenţei şi prevalenţei CCR la nivel mondial a trezit un interes sporit în lumea medicală pentru implementarea programelor de screening. CCR îndeplineşte pe deplin criteriile stabilite de OMS pentru instituirea unor astfel de programe: boală cu incidenţă şi mortalitate semnificative, asimptomatică pentru o perioadă îndelungată, dezvoltată din leziuni premaligne, progresie lentă (ani) din stadiile precoce, curabile, la cele avansate, teste de screening accesibile, fără riscuri şi eficiente în reducerea morbidităţii şi mortalităţii (12).

Reducerea incidenţei şi mortalităţii prin CCR în ţările unde s-au aplicat programe de screening a fost atribuită depistării bolii într-un stadiu incipient şi îndepărtarea polipilor adenomatoşi prin polipectomie endoscopică (13-16).

Colonoscopia este considerată de mulţi autori ca „gold standard" în screening-ul CCR, depăşind ca eficacitate FOBT (*fecal occult blood test)* şi sigmoidoscopia flexibilă în detectarea cancerului şi a neoplaziilor avansate (10,14, 17, 18).

Istoricul familial de CCR este un factor de risc bine cunoscut în apariţia bolii, ghidurile actuale recomandând screening-ul colonoscopic la rudele de grad I a pacienţilor diagnosticaţi cu CCR (9-11).

Prin urmare, noi am adoptat colonoscopia ca metodă de screening în studiul nostru şi am avut o rată de participare de 27,1%. Studii similare din străinătate raportează o rată de participare între 30% şi 40% (19, 20). Ruthotto si colab. (21) raportează că mai puţin de 40% din rudele de grad I a pacienţilor cu CCR au acceptat să participe la un program de screening colonoscopic, sugerând că informarea pacienţilor despre riscul potenţial de apariţie a bolii la rude determină creşterea ratei de participare la screening. Studii similare din ţară (22) au demonstrat că screening-ul prin colonoscopie al rudelor pacienţilor cu CCR reprezintă o metodă fezabilă şi sigură pentru depistarea polipilor colorectali şi CCR.

În studiul nostru am depistat 45 de leziuni la 36 pacienţi (28,8%), dintre care adenoame la 20,8% şi polipi non-neoplazici în 7,2% din cazuri; în plus, am depistat un caz de adenocarcinom (0,8%). Constatările noastre confirmă rezultatele altor studii (23--25). Astfel, Pezzoli şi colab. (23) raportează adenoame depistate în 21,7% din cazuri, iar Colombo şi colab. (20) - adenocarcinoame în 0,9%. Pe de altă parte, am găsit un procent ridicat de adenoame avansate – 11,2% dintre cazuri, considerate a fi factori

Scanned with OKEN Scanner

de risc importanţi în dezvoltarea CCR. Rezultate similare raportează Pariente şi colab. (19) în ce priveşte prevalenţa adenoamelor avansate. Se poate specula că factorii genetici influienţează viteza de creştere a adenomului, mai degrabă decât numărul lor. Această ipoteză este susţinută în studiul publicat de Fossi şi colab. (26) în privinţa timpului de reapariţie a adenoamelor la rudele de grad I a pacienţilor cu CCR.

Intubarea cecală s-a reuşit în 96% din cazuri, atingând aceleaşi cote ca şi în alte centre de endoscopie performante (27).

CONCLUZII

Rudele de grad I a pacienţilor cu CCR sunt mai predispuşi la dezvoltarea adenoamelor avansate decât populaţia generală. Colonoscopia este o metoda eficientă şi fezabilă de screening pentru CCR la rudele pacienţilor cu această boală malignă.

BIBLIOGRAFIE

1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
2. *** Ministerul Sănătăţii. Centrul Naţional pentru Organizarea şi Asigurarea Sistemului Informaţional şi Informatic în domeniul sănătăţii. *Anuar de statistică sanitară 2008.*
3. Burt RW, Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterol* 2005; 128: 1696-1716.
4. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolut risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a metaanalysis. *Eur J Cancer* 2006; 42: 216-227.
5. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 1669-1674.
6. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon-Albright LA. Population-Based Family History-Specific Risks for Colorectal Cancer: A Constellation Approach. *Gastroenterol* 2010; 138 (3): 877-885.
7. Winawer SJ, Fletcher RH, Rex D et al. Prevetion of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-1981.
8. Pignone M, Rich M, Teutsch SM et al. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive services Task force. *Ann Intern Med* 2002; 137 (2): 132-141.
9. Cairns S, Scholefield JH. Guidelines for colorectal cancer screening in high risk groups. *Gut* 2002; S5: 1-28.
10. Regula J, Ruinski M, Kraszewska E et al. Colonoscopy in colorectal - cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006; 355 (18): 1863-1872.
11. Johns LE, Houlston RS. A sistematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2992-2993.
12. Benson AB 3rd. Epidemiology, disease progression, and economic burden of colorectal cancer. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: S5-18.
13. Rex D, Jonhson G, Lieberman DA. Colorectal cancer prevention. Screening Recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 867-877.
14. Winawer SJ, Fletcher RH, Rex D et al. Colorectal Cancer Screening and Surveillance: Clinical Guidelines and Rationale-Update Based on New Evidence. *Gastroenterol* 2003; 124: 544-560.
15. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal and endometrial cancer; also: update 2001 - testing for early lung cancer detevtion. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 38-75.
16. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment and surveillance for patients with colorectal polyps. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3053-3063.
17. Blieberg H, Autier P, Huet F et al. Colorectal cancer screening using sigmoidoscopy followed by colonoscopy: a feasibility and efficacy study on a cancer institute based population. *Ann Oncol* 2006; 17 (8): 1328-1332.

Scanned with OKEN Scanner

18. Syrigos KN, Charalampopoulos A, Ho JL, Zbar A, Murday VA, Leicester RJ. Colonoscopy in asymptomatic individuals with a family history of colorectal cancer. *Ann Sur Oncol* 2002 ; 8 ; 439-443.
19. Pariente A, Milan C, Lafon J, Faivre J. Colonoscopy screening in first-degree relatives of patients with sporadic cancer : a case-control study. *Gastroenterol* 1998 ; 115 : 7-12.
20. Colombo L, Corti G, Magri F et al. Results of a pilot study of endoscopic screening in first degree relatives of colorectal cancer patients in Italy. *J Epidemiol Commun Health* 1997 ; 51 : 453-458.
21. Ruthotto F, Papendorf F, Wegener G et al. Participation in screening colonoscopy in first-degree relatives from patients with colorectal cancer. *Ann Oncol* 2007 ; 18 : 1518-1522.
22. Croitoru L, Trifan A, Maxim M et al. Colonoscopic screening of asimptomatic first-degree relatives of colorectal cancer patiens. *Rev Med Chir Soc Med Nat* 2010 ; 114 (3) : 683-686.
23. Pezzoli A, Matarese V, Rubini M et al. Colorectal cancer screening : Results of a 5-year program in asymptomatic subjects at increased risk. *Dig Liver Dis* 2007 ; 39 ; 33-39.
24. Menges M, Fischinger J, Gartner B et al. Screening colonoscopy in 40- to 50- year- old first-degree relatives of patients with colorectal cancer is efficient : a controlled multicentre study. *Int J Colorectal Dis* 2006 ; 21 : 301-307.
25. Baker JW, Gathright JB, Timmicke AE, Hicks TC, Ferrari Bt, Ray JE. Colonoscopic screening of asymptomatic patients with a family history of colon cancer. *Dis Colon Rectum* 1990 ; 33 : 926-930.
26. Fossi S, Bazzoli F, Ricciardiello L et al. Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas in first-degree asymptomatic relatives of patients with colon cancer. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 : 1602-1604.
27. Nelson DB, McQuaid Kp, Bond JH et al. Procedural success and complications of large scale screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002 ; 55 : 307-314.

NOUTĂŢI

TRATAMENTUL HTA ARE EFECTE FAVORABILE ASUPRA RISCULUI DE FIBRILAŢIE ATRIALĂ

Hipertensiunea arterială esenţială acţionează asupra întregului sistem cardiovascular putând induce printre altele o hipertrofie ventriculară stângă ce antrenează o disfuncţie diastolică a ventricolului stâng, asociată unor tulburări de ritm ventriculare şi atriale, astfel încât riscul de fibrilaţie atrială este în general mai crescut la subiecţii hipertensivi. O serie de medicamente antihipertensive acţionând asupra remodelajului cardiovascular, cu precădere asupra celui atrial (de exemplu prin inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron), par a împiedica apariţia unei fibrilaţii atriale. Un studiu intracohortă de tip caz-martor, de mare anvergură, aduce argumente în favoarea acestei ipoteze. Datele au fost extrase dint-o bază de date (General Practice Research Database) ce numără teste cinci milioane de observaţii raportate de medicii generalişti englezi. În total, 4 661 de pacienţi hipertensivi având şi fibrilaţie atrială (FA) au fost comparaţi cu 682 993 de pacienţi martori, trataţi pentru hipertensiune arterială (HTA), riscul de FA fiind estimat în funcţie de tratamentul antihipertensiv : betablocante, inhibitori ai enzimei de conversie (IEC), antagonişti ai receptorilor de angiotensină II (ARA II). În grupul martor au fosr reţinuţi pacienţi trataţi cu inhibitori calcici care nu influenţează tulburările de ritm cardiac. De asemenea, au fost excluşi subiecţii ce prezentau factori de risc pentru FA. Analiza comparativă a aratat că riscul relativ de FA (odds ratio – OD) a fost mult mai redus la pacienţii trataţi comparativ cu lotul martor : IEC (OD=0,75), ARA II (OD=0,71), betablocante (OD=0,78) (Schaer BA et al. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs : a nested case–control study. *Ann Intern Med* 2010 ; 152 : 78-84).

Al.D. Ciochină

Scanned with OKEN Scanner

ASPECTE CLINICO-PARACLINICE LA DIABETICII COLECISTECTOMIZAŢI PENTRU LITIAZĂ BILIARĂ VEZICULARĂ

Clementina Cojocaru[1], G.I. Pandele[2]

1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa", Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Disciplina de Semiologie Medicală,

CLINICAL AND PARACLINICAL FEATURES IN DIABETIC PATIENTS CHOLECYSTECTOMIZED FOR GALLSTONES (Abstract): Gallstones and diabetes mellitus represent a major economic burden especially when surgical treatment is involved. **Aim**: The purpose of our study is to identify particular laboratory, imaging and pathological aspects that correlate with gallstones in diabetic patients that undergo cholecystectomy. **Material and method**: This retrospective study enrolled 234 subjects diagnosed and treated through cholecystectomy for gallstones during 01.01-31.12.2008 at the I[st] Surgical Clinic, Iaşi "St. Spiridon" Hospital. The subjects were divided into 2 groups comprising 62 patients diagnosed with diabetes mellitus and gallstones (group I), respectively 172 patients diagnosed only with gallstones (group II). **Results**: There is a statistically significant difference between the two groups regarding ASA class (p=0.002), body mass index, leukocyte count, serum amylase (p=0.001) and alanine-aminotransferase levels. Ultrasound examination revealed thickness of the gallbladder wall as an edematous aspect at 29.03% of the diabetic patients vs 13.95% nondiabetic patients and cholesterolotic appearance at 6.45% diabetics vs 2.91% nondiabetics. Pathological examination identified chronic cholecystitis at 88.96% of the diabetic and 70.97% of the nondiabetic patients; there was no significant difference regarding the gallbladder pathological aspects. **Conclusion**: Diabetes mellitus does not appear to modify substantially the pathological course in patients with gallstones. There is a greater surgical risk for diabetic patients, possibly due to higher body weight and older age in this group and an increased risk for hepatopancreatic lesions. **Key words**: DIABETES MELLITUS, GALLSTONES, CHOLECYSTECTOMY

Litiaza biliară veziculară şi diabetul zaharat (DZ) sunt afecţiuni multifactoriale, caracterizate printr-o incidenţă crescută în populaţia generală şi reprezintă o încărcătură economică majoră pentru sistemul de sănătate, în special atunci când este implicată conduita chirurgicală a colelitiazei - colecistectomia. Asocierea celor două condiţii a fost sugerată de studiile epidemiologice, care au constatat prevalenţa de 2-3 ori mai mare a litiazei biliare la diabetici faţă de populaţia generală, relaţia fiind controversată datorită suprapunerii unor factori de risc pentru ambele boli: vârsta înaintată, obezitatea, dislipidemia, antecedentele familiale (1,2,3). La pacientul diabetic, cei mai importanţi factori litogenici incriminaţi sunt suprasaturarea în colesterol a bilei, hiperinsulinismul şi afectarea motilităţii colecistului, datorată neuropatiei autonome şi răspunsului diminuat al musculaturii netede veziculare la colecistokinină (4,5,6,7). Hiperinsulinemia pare să joace un rol mult mai important faţă de hiperglicemie în geneza calculilor, ceea ce determină o asociere mai puternică între litiaza biliară şi diabetul zaharat de

Scanned with OKEN Scanner

tip 2 (7). În ceea ce priveşte componenta chirurgicală a tratamentului, pacientul diabetic este, cel puţin teoretic, mai predispus la complicaţii perioperatorii, datorită afecţiunilor coexistente, cardiovasculare şi renale, precum şi riscului septic crescut.

Scopul prezentei lucrări este de a identifica şi de a demonstra câteva aspecte particulare ale tabloului biochimic, imagistic şi morfopatologic al pacienţilor diabetici colecistectomizaţi pentru litiază biliară veziculară, comparativ cu nondiabeticii supuşi aceleiaşi intervenţii curative.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a realizat un studiu de cohortă pe un număr total de 234 de pacienţi internaţi şi colecistectomizaţi în Clinica I Chirurgie a Spitalului "Sf. Spiridon" din Iaşi, în perioada 1.01.2008 – 31.12.2008. Pacienţii au fost împărţiţi în 2 loturi de studiu: lotul I, format din 62 de pacienţi cu diabet zaharat de tip 1, tip 2 sau tip 2 insulinotratat şi lotul II, format din 172 de pacienţi nondiabetici.

Bolnavii au fost incluşi într-unul dintre cele două loturi pe baza următoarelor criterii: diagnostic clinic şi imagistic de litiază biliară veziculară, rezolvată chirurgical prin colecistectomie (laparoscopică, clasică sau convertită), antecedente personale de DZ pentru includerea în lotul I sau absenţa acestui diagnostic (includerea în lotul II), absenţa evidenţelor imagistice sau intraoperatorii de litiază coledociană. Criteriile de excludere din studiu au fost reprezentate de litiaza coledociană, colecistectomie la o spitalizare anterioară, antecedentele personale de hepatită toxică, autoimună sau virală B şi C, bolile hepatice de stocaj, cirozele hepatice şi polipii veziculari.

Parametrii analizaţi au fost preluaţi din foile de observaţie clinică, protocolul operator aferent şi datele prezente în buletinele de examinare imagistică şi morfopatologică a specimenelor recoltate intraoperator. Informaţiile obţinute au fost grupate în date demografice şi clinice, parametri biochimici funcţionali hepatopancreatici (transaminaze, amilaze serice, fosfatază alcalină, bilirubină), număr total de leucocite, date ecografice (grosimea peretelui colecistic, numărul şi dimensiunea calculilor) şi aspecte microscopice ale piesei de rezecţie (veziculă biliară).

Datele au fost analizate şi exprimate în termeni de valori medii, exprimări procentuale şi deviaţie standard. Diferenţele semnificative dintre valorile medii au fost investigate cu ajutorul testelor *t-Student* şi *ANOVA*. Prelucrarea statistică a fost realizată prin intermediul programului *Statistica 8.0*.

REZULTATE

Parametrii demografici şi clinici: vârsta medie a pacienţilor incluşi în studiu a fost de 62,09±12,5 ani în cazul pacienţilor diabetici şi de 55,19±13,08 ani în cazul pacienţilor nondiabetici. În ambele loturi s-a înregistrat o prevalenţă crescută a pacienţilor de sex feminin, cu un raport dublu în favoarea acestora în cadrul lotului de nondiabetici (4,2 : 1) faţă de lotul cu DZ (2,1 :

TABELUL I

Parametrii demografici şi clinici ai pacienţilor incluşi în studiu

Parametri	Lotul I (62 pacienţi)	Lotul II (172 pacienţi)	Semnificaţie statistică
Vârsta medie	62,09±12,5	55,19±13,08	NS
Sex (F/M)	42/20(2,1:1)	139/33(4,2:1)	NS
IMC	30,43±4,16	27,84±4,62	0,014
Scor ASA I*	0%	35,58%	0,002
Scor ASA II	85,48%	60,35%	
Scor ASA III	14,52%	4,07%	

*ASA - American Society of Anesthesiologists

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL II

Valorile parametrilor de laborator în cazul pacienţilor studiaţi

Parametri de laborator	Lotul I	Lotul II	Semnificaţie statistică
Număr leucocite	10458,03±3788,12	7786,17±3454,69	0,032
Amilaza serică	273,2±858,03	91,23±628,88	0,001
Bilirubina totală	0,98±0,96	1,15±3,15	NS
Bilirubina directă	0,31±0,38	0,47±1,99	NS
Fosfataza alcalină	122,49±114,69	105,02±122,83	NS
*AST**	44,95±61,39	41,37±204,22	NS
*ALT***	53,58±58,7	55,89±211,86	0,025
ALT/AST	1,31±0,68	1,31±0,59	NS

*AST - aspartat-aminotransferaza **ALT - alanin-aminotransferaza

1). În ceea ce priveşte indicele de masă corporală (IMC), valorile medii ale acestuia au fost semnificativ mai mari la pacienţii diabetici, situându-se în intervalul corespunzător supraponderii şi obezităţii (tab. I).

Prin utilizarea clasificării ASA (*American Society of Anesthesiologists*), care evaluează riscul operator ţinând cont de statusul fizic al pacienţilor (8) şi analiza antecedentelor patologice personale, a tabloului clinic, bolnavii au fost incluşi într-una dintre următoarele categorii: clasa I (stare de sănătate bună), clasa II (patologie sistemică uşoară, fără afectare funcţională) şi clasa III (patologie sistemică severă, care limitează activitatea dar nu este incapacitantă); afecţiunile sistemice asociate cel mai frecvent au fost diabetul zaharat (100% în lotul I) şi hipertensiunea arterială (ambele loturi). Analiza comparativă a celor două loturi a relevat că pacienţii diabetici au prezentat un risc operator semnificativ crescut comparativ cu pacienţii non-diabetici (14,52% dintre pacienţii din lotul I au înregistrat scorul III pe scala ASA, spre deosebire de 4,07% dintre pacienţii lotului II).

Parametrii biochimici ai funcţiei hepatopancreatice au înregistrat diferenţe semnificative între cele două loturi studiate pentru valorile alanin-aminotransferazei (ALT) şi amilazemiei ($p=0,001$); markerul **inflamator**, reprezentat de numărul total de leucocite, a fost mai bine reprezentat în lotul diabeticilor, atingând nivelul de semnificaţie statistică ($p=0,032$) (tab. II).

Examenul ecografic a comparat grosimea pereţilor colecistului, dimensiunea şi numărul calculilor. În cazul ambelor loturi s-a evidenţiat îngroşarea marcată a pereţilor veziculei biliare, având ca substrat principal edemul (29,03% vs 13,95%) şi colesteroloza (6,45% *vs.* 2,91%); pereţii veziculei

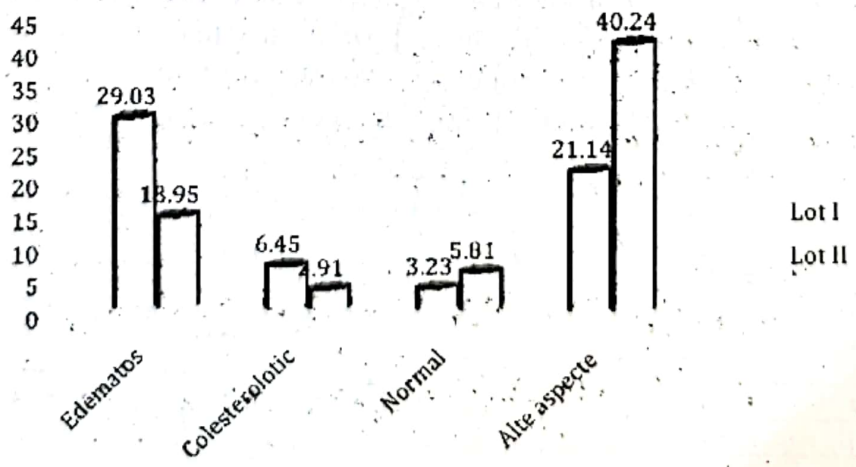


Fig. 1. Aspectul ecografic al pereţilor veziculei biliare

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL III

Analiza comparativă a parametrilor ecografici în cazul pacienţilor studiaţi

Parametri ecografici	Lotul I	Lotul II	Semnificaţie statistică
*Dimensiuni pereţi VB**	7,03±1,79	6,71±2,79	NS
Dimensiune minimă calculi	9,97±8,52	9,24±8,46	NS
Dimensiune maximă calculi	14,94±9,47	13,23±8,12	NS
Calcul unic	30,65%	25%	NS
Calculi multipli	69,35%	75%	NS

* VB – vezicula biliară

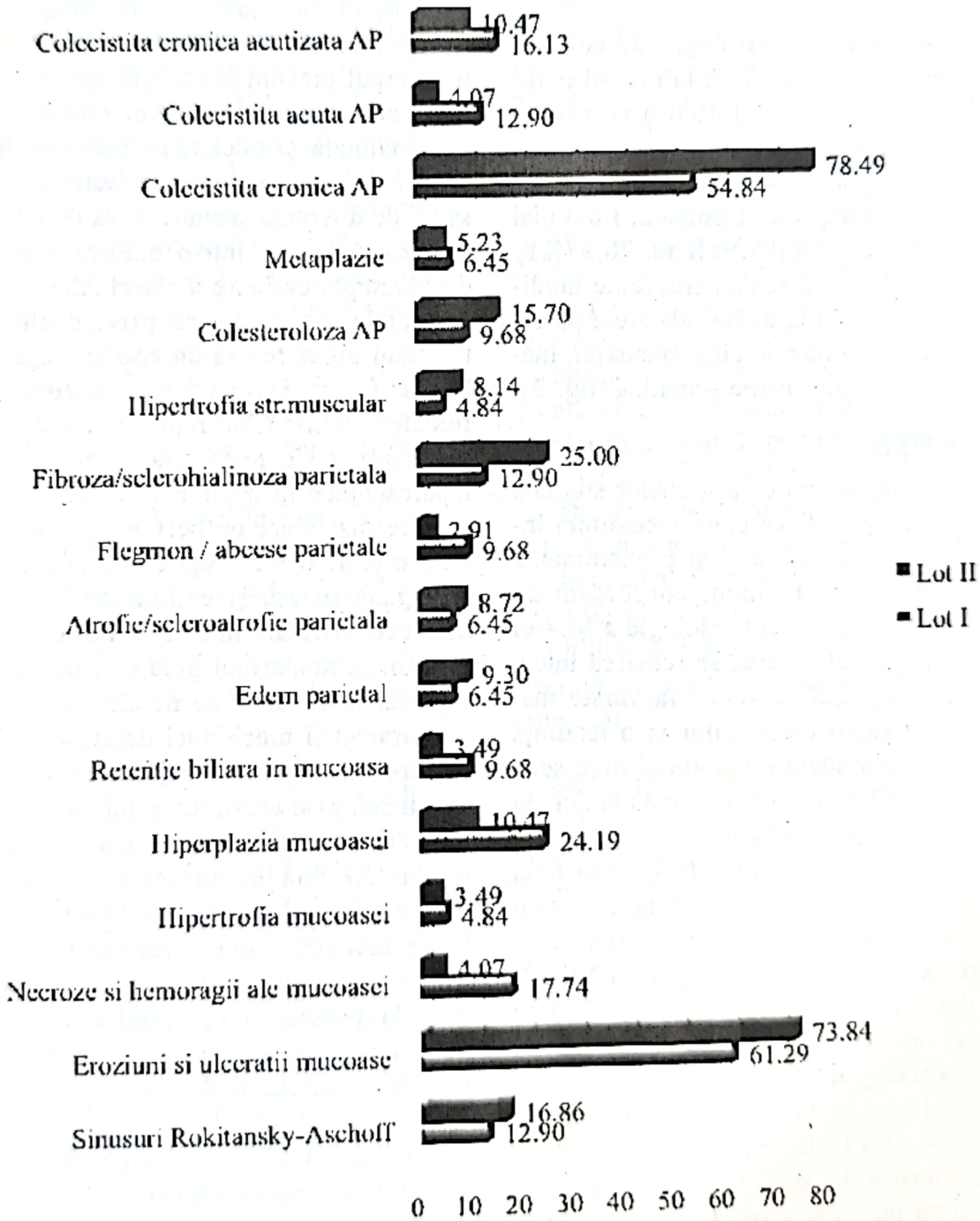


Fig. 2. Aspecte morfopatologice ale veziculei biliare la pacienţii colecistectomizaţi

Scanned with OKEN Scanner

biliare au avut un aspect normal ecografic la numai 3,23% dintre diabetici şi la 5,81% dintre pacienţii fără DZ (fig.1).

Calculii au avut dimensiuni extrem de variabile, de la microcalculi la dimensiuni relativ mari (20-25 mm); la 69,35% dintre pacienţii diabetici şi la 75% dintre pacienţii celui de-al doilea lot, calculii au fost multipli, fără a se înregistra diferenţe cu relevanţă statistică (tab. III).

Examenul morfopatologic al colecistului a obiectivat modificări la nivelul peretelui şi al mucoasei, majoritatea corespunzând tabloului colecistitei cronice calculoase sau unui puseu acut suprapus pe inflamaţia cronică, aceste aspecte, însumate, fiind mai frecvente la diabetici (88,96% *vs.* 70,97%); la nondiabetici au fost mai frecvente modificările de colecistită acută, abcesele parietale, necrozele şi hemoragiile mucoasei, metaplazia, fără semnificaţie statistică (fig. 2).

DISCUŢII

Analiza demografică a loturilor studiate a evidenţiat necesitatea colecistectomiei începând de la vârste medii şi predominanţa pacienţilor de sex feminin, concordant cu datele cunoscute de epidemiologie a litiazei biliare. În studiul nostru, se remarcă intervenţia chirurgicală survenită la vârste mai înaintate în cazul diabeticilor şi o tendinţă accentuată de scădere a raportului între sexe la diabetici (2,1 : 1) versus nondiabetici, la care sexul feminin predomină net (4,2 : 1); această constatare conduce la ipoteza unei echilibrări a riscului de litiază la diabeticii de ambele sexe, fie prin dezvoltarea unor factori de risc suplimentari pentru litiază, la bărbaţii diabetici, fie prin prezumţia că diabetul zaharat *per se* este un factor de risc mai puternic pentru colelitiază decât sexul feminin. Deloc surprinzător, pacienţii diabetici au avut un IMC semnificativ mai mare decât subiecţii din lotul II de studiu, obezitatea fiind puternic asociată cu colelitiaza, independent de prezenţa diabetului (2,6).

În ceea ce priveşte statusul fizic al pacientului pre-colecistectomie, diabeticii s-au încadrat majoritar în clasa ASA II (85,48%) şi 14,52% s-au încadrat în clasa ASA III, având un risc operator semnificativ crescut (p=0,002) faţă de nondiabetici, la care cea mai frecventă condiţie sistemică a fost hipertensiunea arterială, asociată cu un risc moderat. Riscul operator potenţial mai mare se poate explica datorită complicaţiilor sistemice multiple ale diabetului, riscului septic crescut precum şi complicaţiilor dezvoltate perioperator. În studiul nostru, vârsta mai înaintată şi obezitatea prezente la pacienţii diabetici ar putea fi factorii responsabili de diferenţa semnificativă de risc între cele două loturi, într-o măsură mai mare decât simpla evaluare a clasei ASA.

Datele din literatură privind chirurgia tractului biliar relevă un risc aproape similar la diabetici versus nondiabetici, diferenţele notabile fiind reprezentate de o rată mai mare de conversie a colecistectomiei laparoscopice la o intervenţie deschisă, de un risc mai mare de perforaţie a veziculei biliare şi de o incidenţă crescută a colecistitei gangrenoase şi emfizematoase (9,10), date neconfirmate în studiul nostru, posibil şi datorită numărului prea mic de diabetici raportat la cazurile de nondiabetici.

Parametrii biochimici determinaţi la internare au sugerat o injurie hepatocitară, exprimată prin creşterea alanin-aminotransferazei, semnificativ mai mare în lotul I (diabetici) faţă de pacienţii din lotul II. Această citoliză poate fi explicată în contextul inflamaţiei cronice veziculare de vecinătate, cu incidenţă, durată şi severitate mai mare la diabetic, în contextul unui stres oxidativ mai accentuat şi al preexistenţei steatozei hepatice metabolice, condiţie frecventă la diabetic (11,12). În acelaşi context, s-ar putea explica şi afectarea pancreatică mai pronunţată, exprimată prin creşterea amilazemiei, studii recente sugerând o incidenţă mai mare a pancreatitei acute la diabeticii

Scanned with OKEN Scanner

tip 2, fără a se nominaliza clar factorii cauzali ai acestei creşteri a riscului (13); în absenţa litiazei de coledoc, nu s-au înregistrat modificări semnificative ale parametrilor de colestază (bilirubina totală şi directă, fosfataza alcalină) la pacienţii studiaţi. O relevanţă mai mare decât injuria acută a ficatului ar putea-o avea determinarea seriată a acestor parametri, pentru urmărirea dinamicii lor postoperatorii; un studiu al lui Chang *et al.* a găsit această afectare ca fiind tranzitorie, pericolecistectomie, la pacienţii fără litiază de coledoc (14).

În studiul nostru, parametrii ecografici luaţi în calcul nu s-au dovedit discriminativi între cele două loturi, grosimea pereţilor colecistului, mărimea şi numărul calculilor dovedindu-se similare la cele două grupuri.

Modificările morfopatologice ale veziculei biliare se regăsesc mai ales la nivelul mucoasei, fiind prezente, cel mai frecvent, eroziuni şi ulceraţii, sinusuri Rokitansky-Aschoff, ca expresie a inflamaţiei cronice şi a obstrucţiei fluxului biliar cauzate de calculi, retenţie biliară în mucoasă, colesteroloză, hiperplazia mucoasei. În procente reduse s-au înregistrat aspecte cu grad înalt de severitate: necroze şi hemoragii, abcese sau flegmoane parietale, metaplazia mucoasei, fără ca aceste aspecte să fie mai frecvente la diabetici (15).

Absenţa unor diferenţe semnificative statistic între aspectele morfopatologice la cele două loturi dovedeşte faptul că prezenţa calculilor reprezintă o spină iritativă locală cu agresivitate similară la toţi pacienţii, diferenţele între bolnavi rezultând mai degrabă din complicaţiile sistemice ale diabetului.

Având în vedere aceste date, pare de înţeles de ce colecistectomia profilactică la toţi pacienţii diabetici, mai ales la cei asimptomatici, nu s-a demonstrat a creşte semnificativ calitatea vieţii la diabetic, ba chiar dimpotrivă (9,16).

CONCLUZII

Diabetul zaharat nu modifică fundamental tabloul clinico-paraclinic şi morfopatologic al pacienţilor cu boală litiazică veziculară. Cunoaşterea tabloului paraclinic şi a alterărilor acestuia în contextul asocierii diabetului zaharat cu litiază biliară precum şi evaluarea preoperatorie a complicaţiilor sistemice scade semnificativ riscul perioperator.

La pacienţii studiaţi, singurele elemente biochimice de alarmă au fost creşterea amilazemiei, ca răsunet al afectării pancreatice şi hepatocitoliză mai severă în cazul pacientului diabetic, ambele necesitând determinări în dinamică, pentru evaluarea reversibilităţii modificărilor.

Datele obţinute în studiul actual, coroborate cu informaţiile din literatură, sugerează că diabetul zaharat nu modifică semnificativ evoluţia clinică şi morfopatologică a litiazei biliare dar poate fi indicatorul unui risc crescut de afectare hepatopancreatică perioperator.

MULŢUMIRI

Mulţumim domnului Profesor Dr. Eugen Târcoveanu, pentru amabilitatea de a ne fi permis accesul la arhiva medicală a Clinicii I Chirurgie A, fără de care nu am fi putut realiza această lucrare.

BIBLIOGRAFIE

1. Chapman BA, Wilson IR, Frampton CM, Chisholm RJ et al. Prevalence of gallbladder disease in diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2222-2228.
2. Pacchioni M, Nicoletti C *et al.* Association of obesity and type II diabetes mellitus as a risk factor for gallstones. *Dig Dis Sci* 2000; 45(10): 2001-2006.

Scanned with OKEN Scanner

3. Pagliarulo M, Fornari F *et al.* Gallstone disease and related risk factors in a large cohort of diabetic patients. *Dig Liver Dis* 2004; 36(2): 130-134.
4. Mitsukawa T, Takemura J, Ohgo S et al. Gallbladder function and plasma cholecystokinin levels in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 981-985.
5. Ding X, Lu CY, Mei Y, Liu CA, Shi YJ. Correlation between gene expression of CCK-A receptor and emptying dysfunction of the gallbladder in patients with gallstones and diabetes mellitus. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005; 4: 295-298.
6. Boland LL, Folsom AR *et al.* Hyperinsulinemia, dyslipidemia and obesity as risk factors for hospitalized gallbladder disease. A prospective study. *Ann. Epidemiol.* 2002; 12: 131-140.
7. Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin and C-peptide with gallbladder disease. *Hepatology* 2000; 31: 299-303.
8. http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm
9. Babineau TJ, Bothe A, General surgery considerations in the diabetic patient. *Infect Dis Clin N Am* 1995; 9: 183-193.
10. MacKenzie CR, Charlson ME, Assessment of perioperative risk in the patient with diabetes mellitus. *Surg Gynec Obstet* 1988; 167: 293-299.
11. Loria P, Leonardo A, Lombardini S et al. Gallstone disease in non-alcoholic fatty liver: prevalence and associated factors. J Gastroenterol Hepatol 2005; 20: 1176-1184.
12. Tolman KG, Fonseca V, Tan MH, Dalpiaz A. Narrative Review: Hepatobiliary Disease in Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 946-956.
13. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased Risk of Acute Pancreatitis and Biliary Disease Observed in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:834–838.
14. Chang CW, Chang WH, Lin CC. Acute transient hepatocellular injury in cholelithiasis and cholecystitis without evidence of choledocholithiasis. *World J Gastroenterol* 2009; 15(30): 3788-3792.
15. Robbins and Cotran *Pathologic Basis of Disease*, Seventh Edition, Elsevier Saunders 2005, *online version*
16. David F, Ransohoff DF, Gracie WA. Review: Treatment of Gallstones. *Ann Intern Med* 1993; 119: 606-619.

NOUTĂŢI

DOVEZI PENTRU ŞI ÎMPOTRIVA PROFILAXIEI ÎN REFLUXUL VEZICO-URETERAL

Rolul profilaxiei antimicrobiene în refluxul vezico-ureteral (RVU) a devenit o cercetare în ascensiune prin folosirea celor mai bune metode analitice, prin dobândirea de cunostinţe în ceea ce priveşte RVU şi cicatricile renale diagnosticate fară a fi precedate de infecţie urinară (ITU), precum şi datorită celor mai bune metode de diagnosticare a cicatricilor renale. O meta-analiză a celor mai recente 5 studii randomizate cu un total de 809 pacienţi cu RVU diagnosticaţi după ITU relevă un risc relative a recurenţei ITU de 0,82 ş95% interval de confidenţă (CI) 0,62 – 1,08, p=0,16ţ cu profilaxie. O meta-analiza a 4 studii cu un total de 662 pacienţi cu ITU cu şi fără RVU evaluaţi pentru cicatrici renale a relevat un risc de 1,04 ş95% CI: 0,84- 1,30; p = 0,69ţ cu profilaxie. Totuşi, aceste observaţii, necesita a fi interpretate cu precauţie datorită limitării acestor studii şi a eterogenităţii meta-analizelor, în particular pentru cicatricile renale. Sunt necesare mai multe cercetări pentru a valida rolul profilaxiei în RVU diagnosticat după ITU, mai multe cercetări putând garanta răspunsul la întrebarea privind profilaxia antibacteriană în legatură cu spectrul RVU în diferite circumstanţe clinice (Mattoo TK. Evidence for and against urinary prophylaxis in vesicoureteral reflux. *Ped Nephrol* 2010; 25: 2379-2382).

Mihaela Munteanu

Scanned with OKEN Scanner

PROFILUL CLINIC AL NODULILOR TIROIDIENI ÎN CLINICA DE ENDOCRINOLOGIE A SPITALULUI "SF. SPIRIDON" IAŞI ÎN PERIOADA 2005-2009

C. Buzduga, Voichiţa Mogoş, Corina Găleşanu, Carmen Vulpoi, Maria Christina Ungureanu, C. Cristea, Cristina Preda, E. Zbranca

Universitatea de Medicină şi Farmacie"Gr.T. Popa" Iaşi

Facultatea de Medicină

Disciplina de Endocrinologie

CLINICAL PROFILE OF THYROID NODULES IN IAŞI, DEPARTMENT OF ENDOCRINOLOGY, ST. SPIRIDON HOSPITAL, BETWEEN 2005-2009 (Abstract): Thyroid nodules are common, with up to 50% of the adult population having palpable nodules. With the use of ultrasound, up to 10 times more nodules are likely to be detected. Given this we decided to evaluate by retrospective study the incidence of thyroid nodule in the North-Eastern Region of Romania (Moldavia) between 2005-2009. **Material and method**: We reviewed the records of patients admitted in the Department of Endocrinology, St. Spiridon Hospital Iaşi between 1.01.2005-31.12. 2009 (4712 patients) and with selected the cases with nodular goiter. **Results**: A total of 3105 cases of nodular goiter were identified. The women were most affected and highest prevalence was noticed for the patients with ages between 51-60 years. Most of the nodules were found in the right thyroidian lobe and the majority of the patients were euthyroid . The peak of incidence of nodular hyperthyroidism was different from that of diffuse hyperthyroidism. **Conclusions**: Thyroid nodules are the most common endocrine problem and the increasingly frequent detection of nonpalpable thyroid nodules in asymptomatic patients requires new approaches for their management. **Key words**: THYROID NODULE, INCIDENCE, ULTRASOUND

Nodulii tiroidieni reprezintă o patologie comună a glandei tiroide iar frecvenţa lor variază în funcţie de metoda de explorare aleasă. Astfel, prin palpare pot fi decelaţi la 4% -8% dintre adulţi, în timp ce prin evaluare ultrasonografică frecvenţa lor variază intre 13% -67%. La autopsie, aceştia au o incidenţă de aproximativ 50% (1,2).

Frecvenţa nodulilor tiroidieni creşte cu înaintarea în vârstă (3). De asemenea, există variaţii şi în funcţie de sex, femeile având de o prevalenţă mai mare decât bărbaţii.

Descoperirea clinică a unui nodul evocă întotdeauna posibilitatea unei tumori maligne, întrucât în 95% din cazuri cancerul tiroidian se prezintă sub această formă (4,5).

Patologia tiroidiană ocupă un loc important în afecţiunile endocrine din România şi, în special din Moldova, ca urmare a deficitului alimentar în iod şi a profilaxiei insuficiente (6).

OBIECTIVE

Studiul prezent şi-a propus evaluarea patologiei nodulare tiroidiene în Moldova , regiune caracterizată, anterior introducerii iodării universale a sării în 2004, drept o zonă cu un deficit moderat de iod, dar în acelaşi timp având şi un istoric particular din punct de vedere al expunerii populaţiei la radiaţiile ionizante (evenimentul de la Cernobîl din 26 aprilie 1986, când în urma

Scanned with OKEN Scanner

exploziei reactorului nuclear o cantitate mare de izotopi radioactivi, printre care şi I^{131}, au fost eliberată în mediu).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost retrospectiv, a vizat perioada 1.01.2005-31.12.2009 şi a cuprins cazuistica Clinicii de Endocrinologie din cadrul Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă "Sf. Spiridon" din Iaşi. Lotul de studiu a fost format din 3105 pacienţi, prezentând nodularizare tiroidiană. Criteriul de selecţie a pacienţilor a fost reprezentat de prezenţa la examenul clinic/ecografic a cel puţin unei formaţiuni nodulare în loja anterioară a gâtului.

Prelucrarea matematică a datelor experimentale

Datele au fost introduse într-un tabel de lucru în programul Excel, sortate şi filtrate după diferite criterii. Prezentarea datelor s-a realizat prin *reprezentări grafice de tip „coloană" şi „sectoriale"*. Au fost determinate pentru parametrii cuantificabili din punct de vedere matematic următoarele valori caracteristice: valoarea medie, deviaţia standard a valorilor. Interpretarea datelor a fost realizată cu ajutorul programelor: *MS Excel* 2003, *SPSS 12.0.*

REZULTATE

În perioada menţionată, în Clinica de Endocrinologie Iaşi au fost internaţi 4712 pacienţi. Dintre aceştia 66% (3105 pacienţi) au prezentat guşi nodulare, restul de 34% (1607 pacienţi) prezentând alte afecţiuni endocrine. Din punct de vedere al incidenţei s-a constatat o creştere a frecvenţei odată cu înaintarea în vârstă, atingând un maxim în intervalul de vârstă 51-60 de ani, pentru ambele sexe, după care s-a înregistrat o scădere progresivă. Un număr de 384 de pacienţi au prezentat guşi micronodulare (diametru nodul sub un centimetru) diagnosticul fiind realizate doar pe baza ecografiei tiroidiene. Autoimunitatea tiroidiană a fost asociată cu boala nodulară tiroidiană într-un procent de 19% (579 de pacienţi). Din punct de vedere al prezentării clinice, majoritatea pacienţilor, 1834 (57%) au prezentat guşi uninodulare raportat la cei cu guşi multinodulare în număr de 1391 (43%). Raportat la lobul tiroidian stâng în lobul tiroidian drept s-a găsit o tendinţă crescută la nodularizare. Astfel din totalul pacienţilor cu guşi uninodulare 59% (1077 de pacienţi) au prezentat nodularizare în LTD în timp ce 41% (757 de pacienţi) au prezentat nodularizare în LTS. Raportat la sexe, femeile au avut o incidenţă mult crescută a patologiei tiroidiene nodulare raportată la bărbaţi. Din totalul pacienţilor luaţi în studiu 89% (2769 de pacienţi) a fost reprezentată de populaţia de sex feminin, în timp ce restul de 11% (338 de pacienţi) a fost reprezentată de populaţia de sex masculin.

Cea mai mare parte a nodulilor decelaţi nu au fost însoţiţi de o modificare a funcţiei tiroidiene. Astfel din totalul pacienţilor cuprinşi în studiu, 88% (2733 de pacienţi) au prezentat eutiroidie în timp ce 9% (284 de pacienţi) au prezentat hipertiroidie şi 3% (88 de pacienţi) au prezentat hipotiroidie. Din totalul pacienţilor cu hipertiroidie internaţi in perioada 2005-2009 (664 de pacienţi), guşile nodulare însoţite de hipertiroidie au reprezentat 42% din totalul hipiertiroidiilor dintre care cea mai mare parte, 33% (219 de pacienţi), au fost cauzate de adenoame toxice şi guşi multinodulare. Adenomul toxic şi guşa multinodulară toxică au prezentat un vârf din punct de vedere al vârstei diferit de cel al hipertiroidiilor difuze (neînsoţite de nodularizare). Astfel, pentru adenoamele toxice s-a decelat un vârf in jurul vârstei 51-60 de ani în timp ce pentru guşile multinodulare toxice peak-ul de vârsta a fost de 61-70 de ani, iar pentru hipertirodiile difuze vârsta cea mai afectată a fost situată între 41-50 de ani.

Scanned with OKEN Scanner

CONCLUZII

Boala nodulară tiroidiană reprezintă o problemă de interes major în practica medicală, atât datorită frecvenţei mari a nodulilor tiroidieni cât şi riscului de malignitate pentru o parte dintre noduli. Incidenţa bolii nodulare tiroidiene atinge un maxim în intervalul de vârstă 51-60 de ani pentru ambele sexe după care se înregistrează o scădere progresivă. Cea mai mare parte a nodulilor tiroidieni sunt însoţiţi de eutiroidie. Autoimunitatea este implicată într-o mare măsură în nodularizarea ţesutului tiroidian în prezentul studiu. Incidenţa nodulilor tiroidieni este mai mare la sexul feminin faţă de cel masculin. Incidenţa crescută a nodulilor tiroidieni la femei poate fi rezultatul faptului că terenul estrogenic este factor favorizant al procesului de nodularizare. Patologia nodulară tiroidiană îmbracă în Moldova forme polimorfe, majoritatea pacienţilor prezentând guşi uninodulare lobul tiroidian drept având o tendinţă crescută la nodularizare. Vârful de incidenţă al hipertiroidiilor nodulare este diferit de cel al hipertiroidiilor difuze.

BIBLIOGRAFIE

1. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2005; 142: 926-931.
2. Zbranca E, Găluşcă B, Mogoşs V. Tiroida. In: *Endocrinologie-ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine*. ediţia a III-a. Iaşi: Ed. Polirom .2008; 158.
3. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006; 12: 63-102.
4. Gandolfi PP, Frisina A, Raffa M et al. The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: retrospective analysis. *Acta Biomed* 2004; 75 (2): 114-117.
5. Horvath E, Majlis S, Rossi R et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 90 (5): 1748-1751.
6. Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance,and management. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2000; 29: 187-203.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL RECUPERATOR AL COXITEI LA PACIENŢII CU SPONDILITĂ ANCHILOZANTĂ. OBSERVAŢII PE UN LOT DE 30 PACIENŢI INTERNAŢI ÎN CLINICA DE REUMATOLOGIE ŞI RECUPERARE MEDICALĂ IAŞI

Simona Berea[1], Codrina Ancuţa[2], Rodica Chiriac[2]

1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi

Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi

Facultatea de Medicină

Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi

2. Clinica de Reumatologie şi Recuperare medicală

COXITIS REHABILITATION TREATMENT IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS (Abstract): The study aims to assess and compare the efficiency of two different kinetic programmes, in order to improve the treatment of patients with ankylosing spondylitis (AS). **Material and method**: Our study included two samples (control and cases) of 30 patients admitted for AS and unilateral coxitis in the Clinic of Rheumatology and Medical Rehabilitation Iasi, between 2008-2009. Certain paramentres such as: age, body mass index, disease evolution, Schober test, index-earth test, inspir-expir index, BASDAI activity index, BASFI functional index, Health Assessment Questionaire (HAQ), pain, morning ankylosing inflammatory tests, and general state of health were assessed at every patient. **Results**: No variation with statistical significance were registered between the two samples. The Pilates method used in the rehabilitation treatment of patients with AS could have a favourable effect on indices regarding mobility, as well as patients' perception about their disease. **Key words**: ANKYLOSING SPONDYLITIS, PILATES METHOD, REHABILITATION

Spondilita anchilozantă este o boală inflamatorie cronică, care vizează în principal scheletul axial, dar şi articulaţiile periferice, caracteristica majoră fiind afectarea precoce a articulaţiilor sacroiliace. Face parte din grupul spondilartropatiilor seronegative, ca entitate reprezentativă a spondilartritelor axiale. Prevalenţa spondilartritelor în populaţia generală a fost raportată a atinge 1,9% (1 2,3,4).

Fiind o boală cu caracter evolutiv şi cu un înalt grad de invaliditate, momentul începerii kinetoterapiei trebuie să fie cât mai precoce (5,6,7). Principiul de bază este încercarea de a preveni sau limita anchilozele şi devierea coloanei şi/sau a articulaţiilor centurilor, predominând programul de kinetoprofilaxie primară şi secundară şi, în mai mică măsură, cel kineto-terapeutic sau de recuperare (8,9,10).

Studiul de faţă îşi propune a evalua şi compara eficienţa a două programe kinetice diferite, în scopul eficientizării şi modernizării tratamentului kinetic la pacienţii cu spondilită anchilozantă.

MATERIAL ŞI METODĂ

În studiu au fost incluşi 30 pacienţi cu diagnosticul de spondilită anchilozantă şi coxită unilaterală, internaţi în Clinica de Reumatologie şi Recuperare Medicală din cadrul Spitalului de Recuperare Iaşi, în perioada 2008-2009.

Urmărind a evalua beneficiile unui nou

Scanned with OKEN Scanner

program de kinetoterapie, am exclus din studiu pacienţii în stadii avansate de boală, pe cei cu alte afecţiuni articulare, cu patologii care contraindicau efortul fizic susţinut, cu obezitate, pe cei care aveau deja un program kinetic la domiciliu, precum şi pe cei aflaţi sub terapie biologică. Ne-am referit doar la pacienţii în stadii incipiente, când recuperarea poate fi eficientă în a preveni degradarea staticii şi dinamicii.

Cu ajutorul unei fişe de anchetă clinico-epidemiologică, special concepută, au fost urmăriţi, pentru fiecare pacient în parte, principalii parametri clinici şi paraclinici, la internare şi la 10 zile. Pacienţii au fost împărţiţi în două loturi egale numeric şi randomizaţi, astfel încât loturile să fie asemănătoare.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Parametrii luaţi în studiu şi evaluaţi la fiecare pacient au fost: vârsta, indicele de masă corporală (IMC), durata de evoluţie a bolii, rezultatele testului Schober, indicele index-sol, indicele inspir-expir, indicele de activitate a bolii BASDAI, indicele funcţional BASFI, indicatorul de calitate a vieţii HAQ, redoarea matinală, oboseala, durerea, testele de inflamaţie şi starea generală de sănătate evaluată de către medic şi de către pacient. Nu au fost înregistrate variaţii cu semnificaţie statistică între cele două loturi (tab. I).

Pentru evaluarea articulaţiei coxofemurale afectate, a fost luată în consideraţie toată gama de mişcări, notându-se valorile goniometrice pentru fiecare tip în parte (tab..II).

Pentru toţi pacienţii internaţi, tratamentul aplicat a respectat principiile terapeutice clasice: programul educaţional şi igieno-dietetic, tratamentul medicamentos, fizic, masaj şi hidroterapie.

Cele două loturi au practicat exerciţiile clasice în aceeaşi măsură, câte 30 minute/zi. Pacienţii din lotul cu *Pilates* au mai efectuat un program de 30 minute la distanţă de 5 ore de primul, care a conţinut exerciţii pentru ameliorarea posturii, tonifierea musculaturii, creşterea amplitudinii de mişcare şi ameliorarea respiraţiei.

TABELUL I

Parametrii studiaţi pentru cele două loturi de pacienţi cu spondilită anchilozantă

Parametrii studiaţi	Lot martor	Lot Pilates	p
Vârstă (ani)	35,67±3,12	34,42±2,14	NS
IMC (kg/m^2)	24±1,2	23±1,7	NS
Durata bolii (ani)	5,2±2,4	5,7±1,9	NS
Testul Schober (cm)	6,5±1,2	5,8±1,3	NS
Index-sol (cm)	15,3±3,5	13,7±2,8	NS
Expansiune toracică (cm)	6,7±1,8	5,9±2,3	NS
BASDAI	4,5±1,2	3,9±0,3	NS
BASFI	5,3±0,6	5,5±0,2	NS
HAQ	2,3±0,2	2,4±0,2	NS
Redoarea matinală (min)	32,3±3,2	35,2±4,6	NS
Oboseala (VAS)	35,4±9,2	37,1± 7,3	NS
Durerea (VAS)	67,5±4,3	62,8±6,9	NS
VSH (mm/h)	22,3±8,2	20,8±9,5	NS
CRP (mg-dL)	2,45±0,8	2,20±1,1	NS
GH - medic (VAS)	65,3±5,3	62,9±7,2	NS
GH – pacient (VAS)	62,14±4,4	65,6±2,4	NS

Întregul concept al *metodei Pilates* se bazează pe convingerea că, fortifiind această regiune anatomică, se optimizează capacităţile individuale de funcţionare în activităţile zilnice. Pilates denumeşte această regiune "powerhouse", ceea ce sugerează că aceasta

TABELUL II

Evaluarea diverselor tipuri de mişcări la pacienţii cu spondilită anchilozantă, incluşi în studiu

Mişcări	Lot martor	Lot Pilates	p
Flexie	35,5±1,2	34,9±2,1	NS
Extensie	10,3±2,3	11,2±1,5	NS
Abducţie	25,5±1,6	26,1±2,1	NS
Adducţie	15,3±1,7	15,9±2,3	NS
Rotaţie internă	26,7±1,3	25,9±1,4	NS
Rotaţie externă	15,5±2,4	14,8±2,6	NS

Scanned with OKEN Scanner

este regiunea generatoare şi o delimitează între planşeul pelvin şi cutia toracică.

Reevaluarea s-a făcut la 10 zile după începerea tratamentului. Mobilitatea axială s-a îmbunătăţit în ambele loturi, mai mult în lotul care a efectuat metoda *Pilates*, acest fapt constatându-se din reevaluarea indicelui Schober şi a indicelui index-sol, care, deşi fără semnificaţie statistică deosebită, este totuşi de notat, având în vedere caracterul anchilozant al bolii (tab. III).

În privinţa indicatorului BASDAI şi indicelui BASFI, am înregistrat de asemenea o ameliorare uşoară comparativ cu lotul martor, fapt cu o importanţă deosebită pentru prognosticul evolutiv al bolii. O îmbunătăţire a oricăruia dintre aspectele la care se referă întrebările chestionarelor mai sus menţionate se asociază cu îmbunătăţirea calităţii vieţii.

În privinţa evaluării calităţii vieţii, am utilizat chestionarul HAQ (Health Assessment Questionaire), adaptat pentru pacienţii cu spondilită anchilozantă, pentru aprecierea cât mai exactă a calităţii vieţii acestora. Scorul final al scalei variază între 0 şi 3 (tab. IV).

În privinţa mişcărilor efectuate din articulaţia coxo-femurală afectată, trebuie subliniată ameliorarea îmbucurătoare a mobilităţii, pe toate planurile de mişcare, mai crescută în lotul supus metodei Pilates (tab. V).

Indicele de calitate a vieţii HAQ a avut valori net favorabile în lotul care a aplicat metoda *Pilates*, stabilindu-se o corelaţie cu semnificaţie statistică. Rezultatele implică o complianţă bună a pacienţilor la noua metodă implementată şi impactul semnificativ asupra modului în care aceştia percep afecţiunea de care suferă. Acest lucru s-ar putea datora faptului că pacienţii care au efectuat exerciţii preluate din metoda *Pilates* au fost

TABELUL III

Rezultatele testelor la reevaluarea după 10 zile de tratament pentru pacienţii cu spondilită anchilozantă, luaţi în studiu

Teste / indici	Lot martor la internare	Lot martor la 10 zile	Lot Pilates internare	Lot Pilates la 10 zile	p
Testul Schober (cm)	6,5±1,2	7,1±0,9	5,8±1,3	6,2±0,2	NS
Index-sol (cm)	15,3±3,5	10,2±0,3	13,7±2,8	10,8±0,7	NS
Exp. toracică (cm)	6,7± 1,8	7,2±0,5	5,9±2,3	7,9±0.4	NS
BASDAI	3,8±0,2	3,3±0,2	3,9±0,1	2,1±0,2	NS
BASFI	5±0,4	4,5±0,3	4±0,2	3,1±0,3	NS
HAQ	2,3±0,2	1,2±0,1	2,4±0,2	0,5±0,3	NS

TABELUL IV

Mobilitatea mişcărilor în articulaţia coxo-femurală, după tratamentul cu metoda Pilates

Mobilitatea	Lot martor la internare	Lot martor la 10 zile	Lot Pilates la internare	Lot Pilates la 10 zile	p
Flexie	35,5±1,2	78,4±1,3	34,9±2,1	80,3±1,5	NS
Extensie	10,3±2,3	21.3±1,5	11,2±1,5	22,5±1,4	NS
Abducţie	25,5±1,6	37,3±2,4	26,1±2,1	39,2±2,3	NS
Adducţie	15,3±1,7	21,7±1,8	15,9±2,3	22,9±1,6	NS
Rotaţie internă	26,7±1,3	35,4±1,7	25,9±1,4	37,2±1,8	NS
Rotaţie externă	15,5±2,4	19,5±1,2	14,8±2,6	20,3±1.3	NS

TABELUL V

Rezultatele chestionarului HAQ privind calitatea vieţii pacienţilor

Chestionarul	Lot martor la internare	Lot martor la 10 zile	Lot Pilates	Lot Pilates la 10 zile	p
HAQ	2,3±0,2	1,2±0,1	2,4±0,2	0,5±0,3	< 0,05

Scanned with OKEN Scanner

încurajaţi în continuu să se implice şi să perceapă progresele pe care le reuşesc pe durata tratamentului.

Markerii de inflamaţie repetaţi la externare s-au îmbunătăţit la majoritatea pacienţilor din ambele loturi, la fel ca şi ceilalţi parametri evaluaţi.

CONCLUZII

Kinetoterapia este esenţială la pacientul cu spondilită anchilozantă; dacă tratamentul medicamentos este absolut necesar, menţinerea funcţionalităţii şi reeducarea funcţională a articulaţiilor interesate are o importanţă fundamentală pentru prevenirea, întârzierea şi corijarea deformărilor articulare, de postură şi ale aliniamentului.

Includerea metodei *Pilates* în tratamentul recuperator al pacienţilor cu spondilită anchilozantă poate avea un efect favorabil asupra atât a indicatorilor obiectivi privind mobilitatea, cât şi a percepţiei pacienţilor despre afecţiunea de care suferă.

Deşi medicaţia contribuie la menţinerea/refacerea amplitudinii de mişcare prin absenţa durerii şi controlul procesului inflamator, metodele şi tehnicile kinetice sunt cele care asigură funcţionalitatea optimă, corectă a segmentelor corpului la pacientul cu spondilită anchilozantă.

BIBLIOGRAFIE

1. Stănescu OG, Răutzoiu L, Pompilian VM. *Spondilartropatiile*. Bucureşti: Ed. Academiei Române, 2008.
2. La Touche R, Escalante K, Linares MT. Treating non-specific chronic low back pain through the Pilates Method. *J Bodywork Movement Ther* 2008; 10: 1004-1007.
3. Popescu R, Rodia Trăistariu R, Badea P. *Ghid de evaluare clinică şi funcţională în recuperarea medicală*. vol. 2. Craiova: Ed. Medicală Universitară, 2004.
4. Anderson BD. Pushing for Pilates. *Rehab Manag* 2001; 14 (5): 34–36.
5. Johnson EG, Larsen A, Ozawa H et al. The effects of Pilates-based exercise on dynamicbalance in healthy adults. *J Bodywork Movement* 2007; 11 (3): 238–242.
6. Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol* 2001; 51 (12): 1235–1241.
7. Ionescu R. *Esenţialul în reumatologie*. Bucureşti: Ed. Medicală Amaltea, 2006.
8. Maher CG. Effective physical treatment for chronic low back pain. *Orthoped Clin N Amer* 2004; 35 (1): 57–64.
9. Goldby LJ, Moore AP, Doust J, Trew ME. A randomized controlled trial investigating the efficiency of musculoskeletal physiotherapy on chronic low back disorder. *Spine* 2006; 31 (10): 1083–1093.
10. Di Fabio R, Boissonnault W. Physical therapy and health-related outcomes for patients with common orthopaedic diagnoses. *J Orthopaed Sports Phys Ther* 1998; 27, 219–230.

Scanned with OKEN Scanner

FACTORI DE RISC PENTRU IN
AERUGINOSA REZISTE

Laura Ghibu, Egidia Miftode, Andra Teodo
Universitatea de Medicină şi
Facultatea d
Clinica de Bo

RISK FACTORS FOR CARBAPENEMS-RE
INFECTIONS(Abstract) : Since their introduct
among the most powerfull antibiotics for treat
nosocomial pathogens,including *Pseudomonas*
with carbapenem-hydrolyzing activity is of maj
a leading cause of nosocomial infection. **Resu**
penems–resistant Pseudomonas in hospital are
tion within the previous year, (length of ho
mechanical ventilation, malignant disease, and
have all been identified as independent risk fa
-term -care facilities are also reservoirs of res
LTCF residents with resistant bacteria includ
previous 3 months, indwelling devices, chron
ability, and the particular LTCF unit. **Key wo**
DOMONAS AERUGINOSA, RISK FACTO
-TERM CARE FACILITIES

Studiul de faţă, privind factorii de risc pentru infecţia cu *Pseudomonas aeruginosa* a fost efectuat pe 9 pacienţi diagnosticaţi cu acest tip de infecţie, internaţi în Clinica de Boli Infecţioase Iaşi în perioada ianuarie 2008 - septembrie 2010.

MATERIAL ŞI METODE

Pacienţii, 5 bărbaţi şi 4 femei s-au internat, cu o singură excepţie, prin transfer din alte servicii medicale şi au fost diagnosticaţi cu sepsis conform criteriilor ACCP/SCCM, şi cu disfunctii organice (tab. I).

REZULTATE

Toţi pacienţii prezentau comorbidităţi care au impus spitalizări prelungite în alte servicii medicale, chiar de terapie intensivă postoperator. Pacienţii cu vârsta peste 75

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

Caracteristic demografice si diagnostic

Nr.		Modalitate de internare	Diagnostic
1	86 ani/M	domiciliu	Sepsis Infecţie urinară cu *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonie bazală dreaptă
2	27 ani/M	transfer medicina interna	Sepsis cu stafilococ auriu meti-R Bronhopneumonie Endocardită bacteriană acută VP Infecţie urinară cu *Pseudomonas aeruginosa*
3	75 ani/F	transfer spital psihiatrie cronici	Sepsis cu *Pseudomonas aeruginosa* Escare multiple
4	75 ani/F	transfer spital îngrijiri paliative	Sepsis cu *Pseudomonas aeruginosa* Escare multiple Şoc septic
5	32ani/M	transfer recuperare neuro-motorie	Sepsis Infecţie urinară cu *Pseudomonas aeruginosa*
6	45 ani/F	transfer boli infecţioase	Sepsis Infecţie urinară cu *Pseudomonas aeruginosa*
7	14 ani/M	transfer chirurgie	Sepsis cu stafilococ auriu meti-R Infecţie urinară cu *Pseudomonas aeruginosa* Bronhopneumonie
8	31ani/F	transfer chirurgie	Sepsis Escare suprainfectate cu *Pseudomonas aeruginosa*
9	49 ani/M	transfer pneumologie	Sepsis Empiem cu *Pseudomonas aeruginosa*

TABELUL II

Comorbidităţi

Nr	Comorbidităţi
1	AVC vechi, sondă urinară a demeure
2	Stenoză pulmonară infundibulară, sonda urinară a demeure
3	Demenţă senilă, obezitate morbidă, escare
4	AVC vechi, paraplegie flască, sondă urinară a demeure
5	Tetrapareza spastică post-traumatică, sondă urinară a demeure
6	AVC vechi, hemiplegie, obezitate, diabet zaharat tip2 IN
7	Peritonită bilioasă operată
8	Tetrapareza spastică post-traumatică, sondă urinară a demeure
9	BPOC, etilism cronic

fluoroquinolone şi carbapeneme. S-a iniţiat tratament cu colistin (în cazurile în care funcţia renală a permis acest lucru) în asociere cu vancomicină, clindamicină, carbapeneme, fluoroquinolone în funcţie de particularităţile clinico- paraclinice ale fiecărui caz. Evoluţia a fost favorabilă în primele două cazuri, bolnavul cu empiem a fost transferat în Clinica de Chirurgie Toracică pentru tratament de specialitate. Au decedat chiar în primele 24 ore pacientele cu hemoculturi pozitive cu *Pseudomonas aeruginosa* prin fenomene de şoc septic şi fibrilaţie ventriculară, acestea având şi cel mai mare scor APACHE II la internare (32, respectiv 38). Pacientul în vârstă de 14 ani, cu peritonită bilioasă operată, a fost diagnosticat cu sepsis cu stafilococ auriu Meti-R, bronhopneumonie, infecţie urinară cu *Pseudomonas aeruginosa*, asociind disfuncţie organică multiplă (insuficienţă respiratorie, renală, hepatică) şi decedează în a 14-a zi

Scanned with OKEN Scanner

de la internare. In cazul sau functia renala nu a permis utilizarea colistinului, singurul antibiotic la care tulpina de Pseudomonas era sensibila.

DISCUŢII

Rezistenta bacteriana este o problema in continua agravare in spitalele de pretutindeni. Desi in ultimii 20 ani s-a observat o incidenta crescuta a infectiilor asociate ingrijirilor medicala cu germeni gram-pozitivi, agentii patogeni gram-negativi continua sa se coreleze cu o rata crescuta a mortalitatii la acesti pacienti. Pentru ca posibilitatile terapeutice nu evolueaza de multe ori in acelasi ritm cu rezistenta bacteriana, masurile de preventie costituie constituie prima linie de aparare. Pseudomonas aeruginosa este unul dintre germenii cel mai frecvent incriminati in infectiile nozocomiale, fiind pe primul loc in etiologia pneumoniei in serviciile de terapie intensiva. Utilizarea excesiva a antibioticelor in spitale, a dus la emergenta tulpinilor de *Pseudomonas* cu rezistenta extinsa la antibiotice,inclusiv la noile generatii de betalactamine cu spectru extins, aminoglicozide si fluoroquinolone. (1) Carbapenemele au fost, pana recent, antibioticele de electie pentru tratarea infectiilor determinate de tulpini de *Pseudomonas aeruginosa* multidrog–rezistente. Totusi, *Pseudomonas* poate dezvolta rezistenta la carbapeneme prin variate mecanisme : scaderea permeabilitatii membranare, supraexpresia pompelor de eflux si productia de carbapenemaze. In rezistenta la betalactaminele cu spectru larg atribuita betalactamazelor sunt implicate mai ales metallo-betalactamazele (MBLs) : IMP, VIM, SPM and GIM. Metallo-betalactamazele hidrolizeaza carbapenemele si cefalosporinele antipseudomonas si nu sunt inhibate de inhibitorii de betalactamaze disponibili in acest moment.(2)

In Romania, conform studiului MAR-T derulat in patru centre universitare (Iasi, Constanta, Timisoara si Institutul „Matei Bals" Bucuresti) in perioada iulie 2008-decembrie 2009 sensibilitatea tulpinilor de Pseudomonas aeruginosa fata de ceftazidim s-a mentinut in proportie de 55,14%, nivelul activitatii piperacilina –tazobactam a fost de 57,88%, apropiata de cea a altor betalactamine, cu activitate anti-pseudomonas" iar pentru imipenem rata sensibilitatii a fost apropiata de cea a celorlalte betalactamine analizate : 57,12%, ceea ce infirma ideea activitatii sale superioare corelata cu utilizarea excesiva.Conform aceluiasi studiu, in perioada ianuarie- decembrie 2009 nivelul activitatii imipenemului si meropenemului a scazut sub 50%.(3)

Pe masura ce prevalenta P.aeruginosa multidrog –rezistent(MDR) a crescut de-a lungul ultimilor 20 ani, multe studii s-au concentrat asupra factorilor de risc specific asociati izolarii acestui agent etiologic. Desi datele variaza in literatura pornind de la insasi definitia multidrog-rezistentei se identifica : tratament anterior cu antibiotice, istoric de infectie sau colonizare cu P. aeruginosa in ultimul an, durata crescuta de spitalizare, internare in servicii de terapie intensiva, ventilatia mecanica, neoplaziile, istoric de boala pulmonara cronica obstructiva. (4) Factori de risc independenti pentru infectia cu Pseudomonas MDR au fost tratamentele anterioare cu cefalosporine, aminoglicozide si fluoroquinolone (prin alterarea ADN gyrazei,reducerea sau alterarea proteinelor membranei externe si a efluxului) si vancomicina (prin scaderea populatiei endogene gram-pozitive permite proliferarea P. aeruginosa). (5) Pacientii diagnosticati cu infectii cu Pseudomonas MDR sunt de obicei pacienti critici, cu spitalizari prelungite, tratati anterior cu multiple antibiotice cu activitate anti-pseudomonas. Toti cei 9 pacienti inclusi in studiul nostru aveau comorbiditati severe (deficite neurologice cu imobilizare la pat,escare multiple,diabet zaharat dezechilibrat sau interventii chirur-

Scanned with OKEN Scanner

gicale recente) implicand spitalizari prelungite in diferite servicii medicale, chiar in terapie intensiva post-operator. Istoricul tuturor a relevat date despre tratamenta anterioare cu antibiotice cu spectru larg, inclusiv cefalosporine de generatia a III-a si quinolone.Cel mai tanar pacient din lot a fost diagnosticat la aproximativ 10 zile post-operator cu Sepsis cu Stafilococ auriu meti -R si infectie urinara cu Psedomonas rezistent la carbapeneme cu evolutie fatala.

Serviciile de ingrijire a pacientilor pe termen lung (case de batrani, sanatorii, spitalele pentru bolnavii cronici) sunt de asemenea rezervoare de germeni rezistenti. Studii efectuate in Italia in aceste servicii medicale au indicat faptul ca 74,8% dintre rezidenti erau contaminati cu cel putin un germene rezistent, 64% cu germeni producatori de betalactamaze, 38,7% cu stafilococ auriu meticilino-rezistent (MRSA), 6,3% cu producatori de metallo-beta-lactamaze si 2,7% cu enterococ rezistent la vancomicina (frecventa colonizarii pacientilor din casele de batrani a fost mai redusa). Factorii de risc pentru colonizarea rezidentilor din serviciile de ingrijire pe termen lung cu bacterii rezistente au fost: varsta peste 86 ani, tratament antibiotic in ultimele 3 luni, dispozitive invazive, boala pulmonara cronica obstructiva, dizabilitatile fizice si specificul ingrijirilor iar pentru cei din casele de batrani au fost varsta si dementa. (6) Cele doua paciente diagnosticate cu sepsis cu P. aeruginosa,cu evolutie fatala in primele 24 ore erau internate pe termen lung intr-un serviciu de ingrijiri paliative respectiv in unul pentru boli psihice cronice indeplinindu-se conditiile de colonizare si infectie cu germeni rezistenti.

Rezidentii acestor unitati sunt vectori de transfer pentru bacterii rezistente in spitalele obisnuite, bacterii ce pot determina infectii atat in cazul gazdelor cat si al altor pacienti vulnerabili. P.aeruginosa poate supravietui timp indelungat in mediul de spital contaminand suprafete si surse de apa. Transmiterea de la un pacient la altul este posibila in conditiile nerespectarii riguroase a normelor de igiena. Tulpinile de Pseudomonas aeruginosa imipenem -sensibile pot fi transmise de la un pacient la altul si pot deveni rezistente la carbapeneme prin presiune antibiotica selectiva.(7) Colistinul a fost considerat terapia de salvare in infectiile cu BGN non-fermentativi, dar,conform studiului MAR-T, are o rata de eficienta in scadere ingrijoratoare.

CONCLUZII

1. Pseudomonas aeruginosa este unul din germenii cei mei frecvent incciminati in etiologia infectiilor nozocomiale, utilizarea pe scara larga a antibioticelor ducand la aparitia tulpinilor cu rezistenta extinsa la antibiotice, inclusiv la noile generatii de betalactamine cu spectru extins, aminoglicozide si fluoroquinolone.
2. Factorii de risc pentru infectiile cu Pseudomonas aeruginosa rezistent la carbapeneme sunt: spitalizarile prelungite, mai ales in servicii de terapie intensiva, ventilatia mecanica, dispozitivele invazive, tratamentele cu cefalosporine, quinolone, vancomicina.
3. Serviciile de ingrijire pe termen lung (de ingrijire paliativa, pentru pacientii cu afectiuni psihice cronice si chiar casele de batrani) sunt surse de bacterii cu rezistenta multipla la antibiotice.Intre cele doua tipuri de unitati spitalicesti exista un schimb continuu si un cerc vicios pentru transmiterea bacteriilor rezistente.
4. In studiu s-a observat ca singurul antibiotic la care au fost sensibile aceste tulpini de Pseudomonas a fost colistinul care, datorita nefotoxicitatii nu a putut fi folosit in toate cazurile.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Patterson JE. Multidrog-resistant Gram-negative pathogens: multiple approaches and measures for prevention. *Infect Control Hospital Epidemiol* 2006; 27: 889-892.
2. Hirsch EB, Tam VH. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2010; 10 (4): 441-451.
3. Popescu GA, Gavriliu L, Popescu C et al. Evoluţia rezistenţei bacililor gram negativi la antibiotice - rezultatele studiului MAR-T. *Infectio.ro* 2010: 22; 36-42.
4. Fortaleza CMCB, Freire MP, Moreira Filho DC, Carvalho Ramos M. Risk factors for recovery of imipenem- or ceftazidime -resistant Pseudomonas aeruginosa among patients admitted to teaching hospital in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 901-906.
5. Aubert G, Pozzeto B, Dorche G. Emergence of quinolone-imipenem cross-resistance in Pseudomonas aeruginosa after fluoroquinolone therapy. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 307 -312.
6. March A, Aschbacher R, Dhanji H et al. Colonization of residents and staff of a long-term-care facility and adjacent acute-care hospital geriatric unit by multiresistant bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 934-944.
7. Pop-Vicas AE, Mitchell SL, Kandel R, Schreiber R, D'Agata EM. Multidrug-resistant gram--negative bacteria in a long-term-care facility: prevalence and risk factors. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1276-1280.

NOUTĂŢI

SINDROAMELE CONFUZIONALE ACUTE (DELIRIUM) DIN SERVICIILE DE TERAPIE INTENSIVĂ AU O EVOLUŢIE DEFAVORABILĂ SUB TRATAMENT CU RIVASTIGMINĂ

Un studiu multicentric randomizat dublu-orb contra placebo, efectuat în Noua Zeelandă, a inclus 440 de pacienţi, internaţi în servicii de terapie intensivă, care prezentau un sindrom confuzional acut (delirium), la care s-a administrat pe lângă tratamentul clasic cu haloperidol, şi rivastigmină, un inhibitor de colinesterază utilizat mai ales în boala Alzheimer, considerându-se că aceşti bolnavi pot prezenta o tulburare la nivelul neurotransmiterii colinergice. Studiul a fost întrerupt prematur de comitetul de securitate ca urmare a mortalităţii crescute observate în grupul celor trataţi cu rivastigmină (12 decese - 22%, faţă de 4 - 8% în grupul placebo; p=0,07) În plus, rivastigmina a prezentat şi alte efecte nedorite: o durată mediană a sindromului confuzional de 5 zile, faţă de 3 zile în cazul administrării de placebo (p=0,06), cât şi o evoluţie mai severă a stărilor confuzionale sub rivastigmină, faţă de placebo, ceea ce a necesitat prescrierea unor doze crescute de neuroleptice şi de propofol pentru calmarea pacienţilor. A rezultat clar că rivastigmina nu numai că nu reduce durata sindroamelor confuzionale acute în terapia intensivă, dar este posibil să le prelungească durata şi chiar intensitatea. Schema de de tratament încercată a fost considerată inutilă şi periculosă, rămânând a fi explicate bazele fiziopatologice ale acestui eşec terapeutic (Van Ejik M et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2010 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61855-7).

Al.D. Ciochină

Scanned with OKEN Scanner

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 4

AFECŢIUNILE ATOPICE ŞI INFECŢIA INTESTINALĂ CU HELMINŢI

Carmen Rîpă[1], Roxana-Gabriela Bahnea[2], Ingrid Cojocaru[3], Mihaela Cătălina Luca[4], A. Ivan[5], Mariana Luca[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Disciplina de Medicină de Familie
2. Disciplina de Parazitologie
3. Disciplina de Endocrinologie
4. Clinica de Boli Infecţioase
5. Disciplina de Asistenţă Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie

ATOPIC DISEASES AND INTESTINAL HELMINTH INFECTIONS (Abstract): The purpose of the current study was to examine the relationship between past and current intestinal helminth infections, and asthma, allergic rhino-conjunctivitis, and atopic dermatitis. **Material and method**: The study was performed on 84 patients aged 2-18 years with a mean of 9.31±3.75 years. Helminth infection was determined by stool examinations and questionnaire. Asthma was diagnosed by spirometry, atopic dermatitis and allergic rhino-conjunctivitis by skin prick testing. **Results**: Stool examinations revealed infection with *A. lumbricoides* in 5.95% of cases and *E. vermicularis* in 4.76% of cases. 8 patients had positive tests for at least a helminth. The most frequent respiratory symptoms were caught, wheezing and dispneea. Spirometry showed anormal results in 4.76% of patients and skin tests were positive in 20.24% of cases. 11 patients were diagnosed with allergic rhinoconjunctivitis and 5 with atopic dermatitis. A history of infection with *E. vermicularis* was associated with increased risk of atopic dermatitis (OR 1.86), asthma (OR 2.11), and allergic rhinoconjunctivitis (OR 1.34), and a positive stool examination for *A. lumbricoides* was negatively associated with asthma (OR 2.60). **Conclusions**: Current *A. lumbricoides* infection protects against asthma while past infection with *E. vermicularis* are risk factors for allergic rhinoconjunctivitis, asthma and atopic dermatitis. Interactions depend on the type of helminth and time of infestation. **Key words**: ASTHMA, ALLERGIC RHINOCONJUNCTIVITIS, ATOPIC DERMATITIS, HELMINTHS

Observaţia conform căreia în ţările dezvoltate se înregistrează o prevalenţă ridicată a afecţiunilor atopice şi o incidenţă scăzută a helmintiazei intestinale, spre deosebire de ţările în curs de dezvoltare în care situaţia este inversă, a condus la ipoteza existenţei unei asocieri între cele două fenomene. Deşi studiile de specialitate au demonstrat că expunerea la infecţii parazitare în prima copilărie reduce riscul de atopie, relaţia dintre afecţiunile alergice şi infecţia cu helminţi rămâne insuficient cunoscută şi deci, controversată (1,2).

Majoritatea studiilor din literatura de specialitate au încercat să elucideze corelaţia dintre helmintiaza intestinală şi astmul bronşic, existând puţine informaţii certe cu privire la asocierea cu alte afecţiuni atopice, cum ar fi dermatita sau rinoconjunctivita alergică. Mai mult decât atât, s-a analizat expunerea curentă la helminţi, ceea ce face dificilă investigarea secvenţialităţii temporale a celor două fenomene (3).

Studiul de faţă are drept obiectiv investigarea asocierii dintre infecţia curentă şi în antecedente cu helminţi şi prevalenţa ast-

Scanned with OKEN Scanner

mului, dermatitei atopice şi rinoconjunctivitei alergice la copii internaţi cu patologie respiratorie în clinicile de pediatrie din cadrul Spitalului Clinic de Urgenţă pentru copii „Sf. Maria" Iaşi în perioada 2007--2010. Concomitent au fost analizate contribuţiile altor factori de risc în determinarea afecţiunilor atopice descrise în literatura de specialitate.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul curent s-a efectuat pe un lot format din 84 de pacienţi diagnosticaţi cu afecţiuni respiratorii în intervalul 2007-2010, spitalizaţi în clinicile de pediatrie din cadrul Spitalului Clinic de Urgenţă pentru copii „Sf. Maria" Iaşi. Etapele alcătuirii lotului şi analiza foilor de observaţie s-au desfăşurat în conformitate cu legislaţia medicală în vigoare.

Toţi copiii incluşi în lotul de studiu au fost investigaţi spirometric, înainte şi după efort, alergologic (*prick-test*) şi coproparazitologic. Adiţional, aparţinătorii au fost chestionaţi cu privire la factorii de risc ai sensibilizării alergice: administrarea de antibiotice în primul an de viaţă, contactul cu animalele de companie, prezenţa refluxului gastro-esofagian, expunerea la fum de ţigară, alimentaţia cu lapte de vacă.

Atopia a fost definită ca prezenţa unui test cutanat pozitiv la cel puţin unul din alergenii aplicaţi. Testul alergologic a implicat utilizarea a 7 alergeni: *Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinale,* păr de pisică, polen mixt de copaci, polen mixt de iarnă, *Alternaria alternata* şi acarieni. Testul alergologic a fost realizat pe faţa ventrală a antebraţului stâng, iar răspunsul cutanat a fost cuantificat după 15 minute, luându-se în considerare cea mai mare papulă (diametru ≥ 3 mm), în absenţa reactivităţii semnificative. Pentru a demonstra hiperreactivitatea bronşică s-a realizat spirometria la 5 şi 10 minute după exerciţiul fizic, conform ghidului American Thoracic Society. Testul a fost considerat pozitiv dacă FEV1 (*forced expiratory volume*) a înregistrat valori mai mici de 70% din valoarea prezisă sau a scăzut cu mai mult de 15% la 5 sau 10 minute după exerciţiul fizic (alergare 6 minute). În acest caz, copilul a primit un bronhodilitator pentru a facilita recuperarea, iar spirometria a fost repetată la 20 minute de la administrarea bronhodilatatorului, pentru a ne asigura de atingerea valorilor bazale. Infecţia cu helminţi a fost confirmată prin certificarea prezenţei de ouă de paraziţi (*Ascaris lumbricoides* sau *Enterobius vermicularis*) la examenul coproparazitologic. În cazul fiecărui subiect s-au analizat antecedentele de infecţii cu helminţi prin chestionarea aparţinătorilor.

Datele obţinute au fost analizate şi exprimate procentual, diferenţele dintre valorile medii ale parametrilor investigaţi au fost analizate prin intermediul testelor *t-Student* şi *ANOVA*, iar asocierile dintre diferiţi factori au fost interpretate cu ajutorul testelor de corelaţie şi regresie. Prelucrarea statistică a fost realizată cu programul *Statistica 8.0*.

REZULTATE

Vârsta medie a pacienţilor incluşi în studiu a fost de 9,31 ani, 57,14% aparţinând sexului masculin, iar 42,86%, sexului feminin. Examenul copro-parazitologic a evidenţiat prezenţa *A. lumbricoides* la 5,95% dintre pacienţi şi a *E. vermicularis* la 4,76%. 8 copii au avut teste pozitive pentru cel puţin

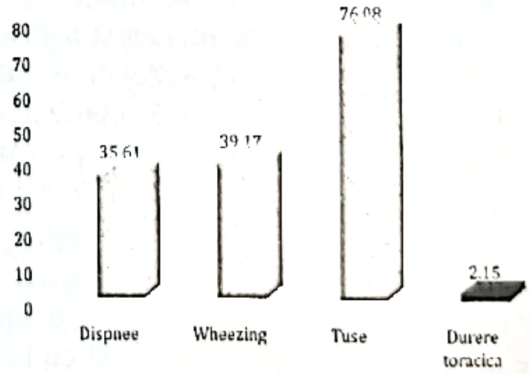


Fig. 1. Simptomele respiratorii întâlnite la pacienţii cuprinşi în lotul de studiu

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

Rezultatele regresiei logistice multivariate privind asocierea afecţiuni atopice, infecţie cu helminţi

Variabilă/Factor de risc	Raportul cotelor	Interval de încredere 95%	*p*
Rinoconjunctivită alergică			
Istoric de infecţie cu *E. vermicularis*	1,34	1,00-1,79	0,048
Simptome de reflux gastro-esofagian	1,74	1,24-2,44	0,003
Atopie familială	1,67	1,07-2,59	0,025
Administrarea de antibiotice în primul an de viaţă	1,80	1,28-2,53	0,002
Dermatită atopică			
Istoric de infecţie cu *E. vermicularis*	1,86	1,34-2,58	0,001
Examen coproparazitologic pozitiv pentru *A. lumbricoides*	0,23	0,08-0,68	0,011
Atopie familială	1,56	1,09-2,24	0,017
Administrarea de antibiotice în primul an de viaţă	1,61	1,10-2,35	0,017
Contact cu animale de companie	0,68	0,48-0,98	0,039
Wheezing			
Examen coproparazitologic pozitiv pentru *A. lumbricoides*	2,60	2,00-3,38	0,001
Examen coproparazitologic pozitiv pentru *E. vermicularis*	2,11	1,55-2,86	0,001
Simptome de reflux gastro-esofagian	1,59	1,20-2,11	0,003
Teste spirometrice anormale			
Examen coproparazitologic pozitiv pentru *A. lumbricoides*	6,56	1,30-33,13	0,025
Examen coproparazitologic pozitiv pentru *E. vermicularis*	2,77	1,94-3,97	0,001

un helmint. Dintre simptomele respiratorii, cel mai frecvent s-a întâlnit tusea, urmată de wheezing şi dispnee (fig. 1).

Teste spirometrice anormale au fost întâlnite la 4,76% dintre pacienţi, iar reacţiile cutanate pozitive la 20,24%. 11 pacienţi (13,09%) au prezentat rinoconjunctivită alergică, iar 5 (5,95%) dermatită atopică.

După ajustarea testelor statistice pentru vârstă, sex, mediul de proveniență s-a evidenţiat asocierea istoricului de infecţie cu *E. vermicularis* cu risc crescut de dermatită atopică şi rinoconjunctivită alergică şi a istoricului de infecţie cu *A. lumbricoides*, cu risc de astm bronşic alergic. Prezenţa unui examen copro-parazitologic pozitiv pentru *A. lumbricoides* s-a asociat invers proporţional cu prezenţa dermatitei atopice. Prezenţa rezultatelor pozitive la testele efectuate nu s-a asociat semnificativ cu nici unul dintre helminţi în cazul regresiei multiple (tab. I).

DISCUŢII

Deşi există numeroase studii în literatura de specialitate care demonstrează asocierea inversă între prezenţa infecţiei cu helminţi şi afecţiunile atopice, relaţia dintre cele două afecţiuni este încă incomplet cunoscută şi demonstrată. Literatura de specialitate consultată oferă rezultate contradictorii conform căreia helmintiaza cauzează, inhibă sau chiar nu prezintă o asociere cu afecţiunile atopice (4). Studiul de faţă confirmă existenţa a diferite asocieri între infecţia cu helminţi şi afecţiunile atopice, natura acestora depinzând de tipul infecţiei helmintice şi al atopiei. Concomitent, momentul infecţiei cu helminţi deţine un rol important, aşa după cum o demonstrează analiza informaţiilor obţinute de la aparţinători în absenţa rezultatelor examenelor coproparazitologice anterioare. Această metodă este nespecifică şi are sensibilitate redusă având în vedere lipsa preciziei informaţiilor obţinute, fiind grevată de riscul cuantificării efectului infecţiilor masive. Cu toate acestea, considerăm că rezultatele obţinute constituie un indicator patent al importanţei momentului infectării cu helminţi în determi-

Scanned with OKEN Scanner

nismul afecţiunilor atopice.

Prezentul studiu demonstrează o asociere inversă între infecţia curentă cu *A. lumbricoides* şi dermatita atopică, sugerând că infecţia cu *A. lumbricoides* ar oferi protecţie împotriva dermatitei atopice. Cu toate acestea, reversul acestei relaţii nu poate fi exclus, în condiţiile în care istoricul de infecţie cu *A. lumbricoides* nu a exercitat nici un efect asupra incidenţei dermatitei atopice. O relaţie inversă, bidirecţională, între infecţia helmintică şi dermatita atopică a fost raportată de Schafer şi colab., care au utilizat rezultatele chestionarelor pentru a determina momentul instalării celor două afecţiuni. Includerea în analiză a secvenţialităţii temporale a condus la concluzia că prezenţa antecedentelelor de infecţie helmintică se corelează invers proporţional cu dermatita atopică, iar antecedentele de dermatită atopică, se asociază negativ cu infecţia helmintică.

Există puţine studii în literatura de specialitate referitoare la relaţia dintre parazitozele intestinale şi dermatita atopică. În cadrul prezentei cercetări am evidenţiat o asociere statistic semnificativă a istoricului de infecţie cu *E. vermicularis*, cu creşterea riscului de rinoconjunctivită alergică şi dermatitiă atopică, rezultate ce contrazic studiul efectuat de Schafer şi colab. care raportează o asociere negativă a dermatitei atopice cu antecedentele de infecţie cu *E. vermicularis* la copii de vârstă şcolară din Germania de Est (5). În mod similar, wheezingul a înregistrat o asociere puternică cu istoricul de helmintiază intestinală, aşa după cum o relevă rezultatele înscrise în tabelul I.

În cazul infecţiei curente cu *E. vermicularis* nu am reuşit să evidenţiem o astfel de relaţie, dar Huang şi colab. indică o asociere negativă în ceea ce priveşte asocierea cu rinita alergică şi astmul (4). Cu toate acestea, procentul de copii cu hiperreactivitate bronşică diagnosticată spirometric (7,14%) a fost semnificativ mai mic decât incidenţa declarativă a wheezingului (39,17%).

CONCLUZII

Reactivitatea cutanată la alergeni depinde de intensitatea şi statusul cronic al infecţiei helmintice, infecţia cronică, masivă protejând copilul împotriva atopiei (6,7,8).

Ingestia de antibiotice în primul an de viaţă se asociază semnificativ cu creşterea riscului de wheezing, dermatită atopică şi rinoconjunctivită alergică, substratul fiziopatologic fiind reprezentat de modificarea florei intestinale. Acest fenomen este întreţinut de diagnosticarea eronată a simptomatologiei alergice drept infecţie respiratorie şi administrarea nejustificată de antibiotice. Wheezingul apare frecvent la pacienţii cu reflux gastroesofagian datorită reactivităţii bronşice crescute şi microaspiraţiilor pe care acesta le antrenează (9,10). Contactul cu animalele de companie se asociază negativ cu dermatita atopică şi constituie un factor de protecţie împotriva afecţiunilor atopice. Alţi factori concuratori, alimentarea cu lapte de vacă, expunerea la fumul de ţigară nu au un impact semnificativ asupra afecţiunilor analizate.

BIBLIOGRAFIE

1. Dagoye D, Bekele Z, Woldemichael K. Wheezing, allergy and parasite infection in children in urban and rural Ethiopia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1369-1373.
2. Lau S, Matricardi PM. Worms, asthma and the hygiene hypothesis. *Lancet* 2006, 367: 1556-1558.
3. Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 995-1000.

Scanned with OKEN Scanner

4. Huang SL, Tsai PF, Yeh YF. Negative association of E vermicularis infestation with asthma and rhinitis in primary school children in Taipei. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1029–1032.
5. Schafer T, Meyer T, Ring J, Wichmann HE, Heinrich J. Worm infestation and the negative association with eczema (atopic/nonatopic) and allergic sensitization. *Allergy* 2005; 60: 1014– 1020.
6. Remes ST, Pekkanen J, Remes K, Salonen RO, Korppi M. In search of childhood asthma: questionnaire, tests of bronchial hyperresponsiveness, and clinical evaluation. *Thorax* 2002; 57: 120–126.
7. Wordemann M, Polman K, Menocal Heredia L. Prevalences and risk factors of intestinal parasites in Cuban children. *Trop Med Internat Health* 2006; 11: 1813–1820.
8. Tsibouris P, Galeas T, Moussia M, Sotiropoulou M, Michopoulos S, Kralios N. Two cases of eosinophilic gastroenteritis and malabsorption due to Enterobius vermicularis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 2389–2392.
9. Nordenstedt H, Nilsson M, Johansson S et al. The relation between gastroesophageal reflux and respiratory symptoms in a population-based study. *Chest* 2006; 129: 1051–1056.
10. Williams H, Robertson C, Stewart A. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 125–138.

NOUTĂŢI

NOI OPŢIUNI TERAPEUTICE ÎN CAZUL INFECŢIILOR PRODUSE DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCĂTOARE DE CARBAPANEMAZE

Existenţa tulpinilor de *Klebsiella pneumoniae* producătoare de carbapanemaze a fost prima dată raportată în Carolina de Nord iar frecvenţa izolării acestora este în creştere. Polimixina B rămâne unul dintre antibioticile încă active asupra acestor tulpini dar, din păcate, nivelul concentraţiei minime inhibitorii este foarte ridicat lăsând clinicienilor puţine opţiuni terapeutice. În cadrul acestui studiu s-au investigat câteva antibitotice testându-se sinergismul lor antimicrobian atunci cand sunt asociate cu polimixina B împotriva a 12 tulpini de *Klebsiella pneumoniae* producătoare de carbapanemaze (identificarea genelor care codifică acest caracter făcându-se prin *Real Time* PCR). De asemenea valorile concentraţiei minime inhibitorii în acest caz au fost cuprinse în intervalul 16-128 μg/ml. Polimixina B a fost studiată în combinaţie cu cefazolin, ceftriaxona, cefepime, imipenem, gentamicina, tigecyclina, doxycyclina, şi rifampicina. Sinergismul antibacterian a fost observat în cazul combinaţiilor dintre polimixina B şi doxiciclină şi dintre polimixina B şi rifampicină (valoarea concentraţiei minime inhibitorii scăzând de patru ori). Pentru ambele combinaţii efectul sinergic antimicrobian a fost observat la concentraţii ale antibioticelor care pot fi atinse în mod fiziologic.Un efect sinergic mai scăzut a fost observat în cazul asociaţiei dintre tigecilina şi polimixina B, iar în restul cazurilor sinergismul antibacterian nu a putut fi evidenţiat. Astfel, în conformitate cu aceste rezultate, doxiciclina şi rifampicina pot fi asociate polimixinei B în vederea tratării infecţiilor produse de tulpini de Klebsiella pneumoniae producatoare de carbapanemaze, urmând ca viitoarele studii sa stabilească dacă rezultatele testării *in vitro* sunt asociate cu succesul terapeutic obţinut *in vivo* (Elemam A, Rahimian J, Doymaz M. *In vitro* evaluation of antibiotic synergy for polymyxin b-resistant carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 3558-3562).

Ecaterina Enache

Scanned with OKEN Scanner

DATE EPIDEMIOLOGICE ASUPRA ŞOCULUI ÎN CAZUISTICA MEDICO-LEGALĂ

Irina Manoilescu[1], S. Teleman[2], Doina Mihăilă[3], Elena Cojocaru[4], P. Plămădeală[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Disciplina de Medicina Legală
2. Disciplina de Morfopatologie
4. Disciplina de Histologie
Spitalul Clinic de Urgenţe pentru Copii "Sf. Maria" Iaşi
3. Laboratorul de Anatomie Patologică

EPIDEMIOLOGICAL DATA ON SHOCK IN Forensic MEDICINE (Abstract): The shock is a relative frequent diagnostic in forensic medicine. **Material and method**: We realized a statistical study, using 323 deaths through diverse shock typology, registered within the Forensic Medicine Institute of Iaşi in 2000-2009. The concerned variables were: the spread of cases on years, the clinical forms, age, sex, provenience environment, volemic feature, the survival time from the shock to the death, the spread of complications on the form of the shock and survival, the juridical way of death. Our data were introduced in the EXCEL database and statisticaly analyzed by SPSS program. **Results**: We obtained statistic data on shock typology, based on the survival time and based on the complications of shock types. **Conclusion**: Relevant statistic data were obtained on the relations between the factors that generated the shock, the complications induced and the shock types, related also to the juridical way of death.
Key words: SHOCK, EPIDEMIOLOGY, LEGAL MEDICINE, JURIDICAL IMPLICATIONS

Şocul poate fi definit ca un sindrom plurietiologic evolutiv, caracterizat printr-o tulburare hemodinamică gravă, cu hipoperfuzie tisulară, datorită reducerii volumului sanguin sau debitului cardiac, ceea ce conduce la un volum sanguin circulator efectiv inadecvat. Modificările care se succed în etapele patogenezei şocului pot fi reversibile, iar dacă factorii etiologici persistă acestea devin ireversibile cu moartea celulară consecutivă. Afectarea unui număr crescut de celule din organele vitale determină decesul individului chiar în condiţiile eliminării cauzei (1,2,3).

În cazuistica medico-legală, şocul este un diagnostic relativ frecvent ceea ce impune o definire exactă a tipului de şoc, stabilirea condiţiilor de apariţie şi derularea proceselor patologice care au condus la deces. Majoritatea studiilor din literatură cu privire la epidemiologia şocului au la bază diferite studii clinice din serviciile de medicină de urgenţă si terapie intensivă, în care poziţia principală o ocupă şocul septic (4,5). In Anglia 0,003% din totalul consulturilor spitalicesti sunt pentru soc, 72% din cazuri au fost spitalizate, numarul mediu de zile de spitalizare a acestora a fost 6,7 (Hospital Episode Statistics, Department of Health, England, 2002-2003).

Aducerea de date noi legate de acest subiect din cazuistica medico-legală este în opinia noastră o încercare dificilă prin faptul ca nu poate include toate cazurile de şoc, mai ales pe cele de şoc septic, care intră de obicei în cazuistica anatomoclinică.

Scanned with OKEN Scanner

În studiul de faţă am urmărit corelarea datelor privind factorii care au determinat decesul, complicaţiile apărute şi tipurile de şoc în relaţie şi cu forma juridică de moarte.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-au luat în studiu un număr de 323 cazuri de deces prin şoc dintr-un număr total de 9489 autopsii efectuate la Institutul de Medicină Legală Iaşi, pe o perioadă de 10 ani între 2000-2009. S-a efectuat un studiu statistic privind repartiţia cazurilor pe ani, pe vârstă, pe sex şi formă clinică. S-au analizat timpii de supravieţuire în funcţie de tipul de şoc, global şi pe fiecare tip în parte. S-a efectuat o analiză statistică privind distribuţia complicaţiilor pe forme de şoc si supravieţuire. Datele obţinute au fost centralizate în baze de date EXCEL şi SPSS şi prelucrate cu funcţii statistice adecvate.

REZULTATE

În perioada analizată între 2000-2009, la Institutul de Medicină Legală Iaşi s-au efectuat un număr total de 9489 autopsii, iar dintre acestea 323 au fost cazuri de şoc care au reprezentat un procent de 3,4 % din totalul autopsiilor. În anul 2000 au fost înregistrate 905 cazuri din care 28 cazuri cu şoc, în 2001 - 877 cazuri din care 33 cazuri de şoc, în 2002 - 1027 cazuri, din care 34 cazuri de şoc, în 2003 - 918 cazuri din care 30 cazuri de şoc, în 2004 - 865 cazuri din care 34 cazuri de şoc, în 2005 - 874 din care 37 cazuri de şoc, în 2006 - 935 cazuri din care 34 cazuri de şoc, în 2007 - 898 din care 30 cazuri de şoc, în 2008 - 1072 din care 32 cazuri de şoc şi în 2009 - 1018 din care 31 cazuri de şoc.

Distribuţia cazurilor de şoc, pe ani de studiu, a fost bimodală, cu vârfuri de frec-

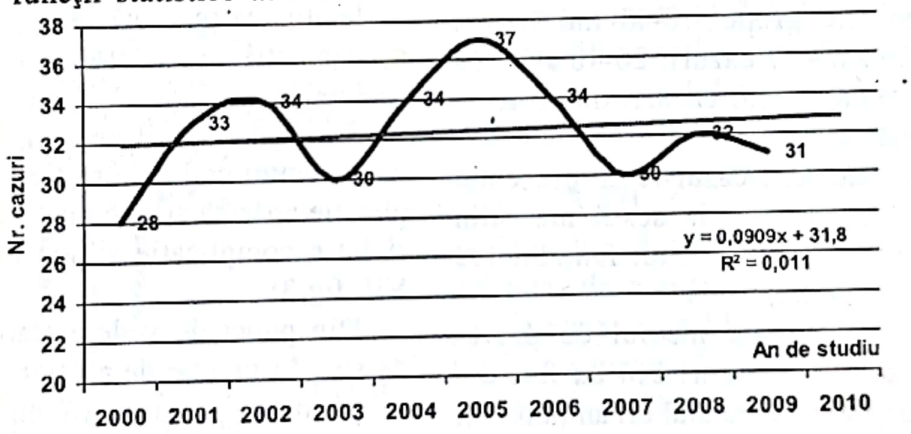


Fig. 1. Distribuţia cazurilor de şoc pe ani de studiu

TABELUL I

Repartiţia cazurilor pe ani şi tipuri de şoc

Anul	Nr. autopsii	Nr. cazuri de şoc	Toxicoseptic	Mixt	Traumatic	Hemoragic	Combustional	Cardiogen
2000	905	28	8	4	3	4	7	2
2001	877	33	9	5	4	5	8	2
2002	1027	34	9	4	6	5	7	3
2003	918	30	10	3	3	6	6	2
2004	865	34	8	7	3	5	8	3
2005	874	37	11	10	3	4	7	2
2006	935	34	10	9	2	5	6	2
2007	898	30	9	7	1	4	8	1
2008	1072	32	10	2	4	6	8	2
2009	1018	31	11	6	3	3	7	1
Total	9489	323	95	57	32	47	72	20

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL II

Repartiţia cazurilor în funcţie de vârstă şi ponderea procentuală

Vârstă (ani)	Nr. cazuri	Procent
0-10	40	12,3%
10-20	27	8,35%
20-40	89	27,5%
40-60	110	34%
60-80	57	17,64%

venţă în anii 2002 (34 cazuri) şi 2005 (37 cazuri), observându-se o tendinţă uşor crescătoare ($y = 31,8 + 0,0909\ x$)(fig.1).

Din numărul total de 323 decese prin şoc s-au evidenţiat următoarele formele clinice de şoc: toxico-septic - 95 cazuri, şoc mixt - 57 cazuri, şoc traumatic 32 cazuri, şoc hemoragic - 47 cazuri, şoc combustional - 72 cazuri, şoc cardiogen - 20 cazuri (tab. I).

În funcţie de vârstă s-au luat în considerare următoarele grupe: 0-10 ani - 40 cazuri, 10-20 ani - 27 cazuri, 20-40 ani - 89 cazuri , 40-60 ani - 110 cazuri, 60-80 ani - 57 cazuri (tab. II).

În funcţie de sex, cazurile au prezentat următoarea distribuţie: la sexul masculin 221 cazuri (68%), iar la sexul feminin 102 cazuri (32%)(tab. III).

În ceea ce priveşte mediul de proveniență, din cele 323 cazuri 214 au fost din mediul rural şi 109 din mediul urban (tab.IV).

În funcţie de componenta volemică, din numărul total de cazuri de şoc au fost 208 cazuri de şoc hipovolemic şi 115 cazuri cu şoc normovolemic (tab.V).

Timpul de supravieţuire de la momentul instalării şocului până la deces a conturat următoarele situaţii: supravieţuire până la 1 oră - 60 cazuri, supravieţuire până la 24 ore - 110 cazuri, supravieţuire între 1-3 zile 57 cazuri, supravieţuire între 3-10 zile 52

TABELUL IV

Repartiţia cazurilor în funcţie de proveniență

Mediul	Nr. cazuri
R	214
U	109

TABELUL III

Repartiţia cazurilor în funcţie de sex

Sexul	Nr. cazuri	Procent
M	221	68,4%
F	102	21,6%

cazuri, supravieţuire între 10-20 zile 29 cazuri, supravieţuire între 20-60 zile 15 cazuri.

S-au analizat timpii de supravieţuire în funcţie de tipul de şoc, global şi pe fiecare tip în parte (tab. VI, fig.2).

Pe tipuri de şoc, în funcţie de timpul de supravieţuire se remarcă puternice diferenţe semnificative:

- cel mai frecvent pacienţii cu şoc hemoragic sau mixt au decedat în primele 24 ore în comparaţie cu celelalte tipuri de şoc;
- pacienţii cu şoc combustional prezintă letalitatea maximă în primele 3 zile;
- pacienţii cu şoc toxicoseptic prezintă letalitatea maximă în primele 10 zile.

S-a analizat existenţa unei corelaţii statistic semnificative între fiecare tip de complicaţie apărută şi fiecare tip de şoc precum şi între complicaţie şi şoc în general (tab. VII, fig.3).

Din punct de vedere statistic, pe tipuri de şoc, în funcţie de afectare se remarcă:

- ponderea semnificativ mai mare a cazurilor cu afectare MSOF în cazul şocului toxicoseptic, mixt sau traumatic ($p = 0,00005$);
- ponderea cazurilor cu afectare renală a fost semnificativ mai crescută în cazul şocului hemoragic sau combustional ($p = 0,000006$);
- distribuţia cazurilor cu şoc cardiogen a fost semnificativ mai crescută la pacienţii cu afectare cardiacă ($p < 0,001$);

TABELUL V

Repartiţia cazurilor în funcţie de sex

Componenta volemică	Nr. cazuri
Şoc hipovolemic	208
Şoc normovolemic	115

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL VI

Repartiţia cazurilor în funcţie de tipul de şoc

Forma clinică de şoc	Timp de supravieţuire						Nr. cazuri
	1h	1-24h	1-3zile	3-10zile	10-20zile	20-60zile	
Şoc mixt	8	46	3	-	-	-	57
Şoc traumatic	14	15	3	-	-	-	32
Şoc hemoragic	22	25	-	-	-	-	47
Şoc combustional	7	19	33	13	-	-	72
Şoc cardiogen	9	5	4	2	-	-	20
Şoc toxicoseptic	-	-	14	37	29	15	95
Total cazuri	60	110	57	52	29	15	323
Test χ^2 (GL=5)	73,59	111,16	57,18	63,57	95,92	37,75	
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

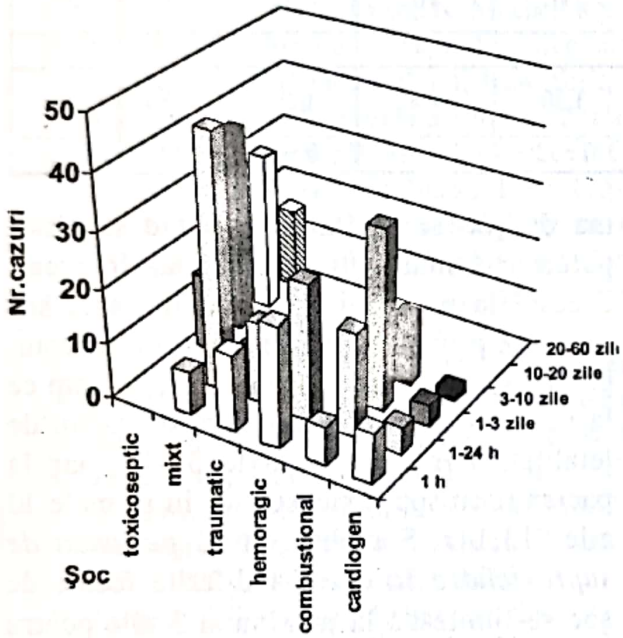


Fig. 2. Distribuţia cazurilor de şoc în funcţie de timpul de supravieţuire

- afectarea pulmonară, digestivă, hepatică şi CID, pe tipuri de şoc, prezintă distribuţii fără diferenţe semnificative din punct de vedere statistic.

În cadrul protocolului medico-legal, fiecare caz a fost clasificat în funcţie de forma juridică de moarte. Din cele 323 cazuri de şoc s-a constatat că 221 din cazuri sunt accidente, 60 cazuri au fost catalogate drept crime, iar suicidul s-a înregistrat într-un număr de 42 cazuri.

DISCUŢII

Din studiul de faţă rezultă că din numărul total de autopsii efectuate la IML Iaşi pe o perioadă de 10 ani, 3,4 % din decese au fost cauzate de diverse tipuri de şoc, procentul rezultat fiind în concordanţă cu

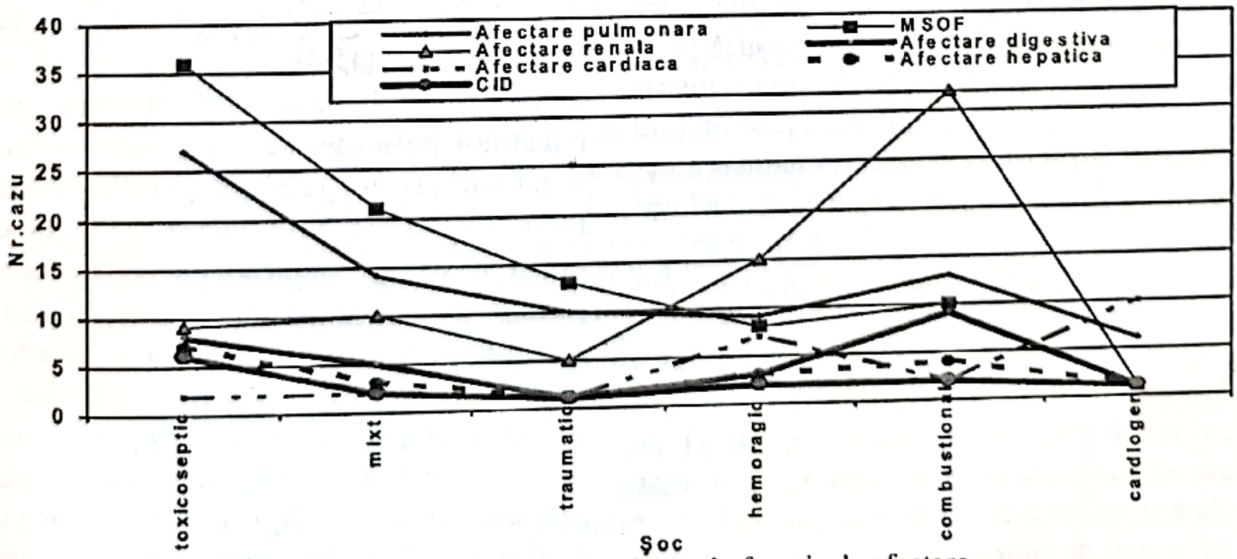


Fig. 3. Distribuţia cazurilor de şoc în funcţie de afectare

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL VII

Repartiţia cazurilor în funcţie de tipul de complicaţii pe formele de şoc

Forma clinică de şoc	Afectare pulmonară	MSOF	Afectare renală	Afectare digestivă	Afectare cardiacă	Afectare hepatică	CID	Nr. cazuri
Şoc toxicoseptic	27	36	9	8	2	7	6	95
Şoc mixt	14	21	10	5	2	3	2	57
Şoc traumatic	10	13	5	1	1	1	1	32
Şoc hemoragic	9	8	15	3	7	3	2	47
Şoc combustional	13	10	32	9	2	4	2	72
Şoc cardiogen	6	-	1	1	10	1	1	20
Total cazuri	79	88	72	27	24	19	14	323
Test χ^2 (GL=5)	4,25	27,42	36,94	3,30	64,82	0,92	1,55	
p	0,513	0,00005	0,0000006	0,653	<0,001	0,969	0,907	

datele din literatură. Distribuţia bimodală, obţinută în cadrul studiului nostru, cu vârfuri de frecvenţă în anii 2002 şi 2005, ar putea fi legată de o frecvenţă mai crescută a tipurilor de şoc toxico-septic şi mixt în aceste perioade.

În studiul nostru, cel mai frecvent tip de şoc a fost cel toxico-septic, urmat de cel combustional, însumând peste jumătate din numărul de cazuri. Numeroase studii au demonstrat faptul că sepsisul sever este o cauza principală de deces la pacienţii în stare critică (6,7,8). Cauzele de deces după arsuri severe sunt variabile, însă literatura de specialitate incriminează drept cauză principală insuficienţa multiplă de organ, distribuţia cu exactitate a celorlalte cauze nefiind ştiută (9,10). Grupa de vârstă cea mai afectată de şoc în studiul nostru a fost la adulţii între 40-60 ani, care împreună cu grupa de vârstă 20-40 ani, totalizează aproape 2/3 din cazuri.

S-a constatat că sexul cel mai afectat a fost sexul masculin, în peste 2/3 din totalul cazurilor (11,12). În cadrul repartiţiei pe ani nu s-au observat variaţii semnificative ale prezenţei celor 6 tipuri de şoc. În funcţie de timpul de supravieţuire în funcţie de forma de şoc se remarcă diferenţe statistice puternic semnificative. Cel mai frecvent, decesul la pacienţii cu şoc hemoragic sau mixt s-a produs în primele 24 ore în comparaţie cu celelalte tipuri de şoc, în timp ce la pacienţii cu şoc combustional, vârful de letalitate a fost în primele 3 zile, iar la pacienţii cu şoc toxicoseptic în primele 10 zile (13,14). S-a observat că *perioada de supravieţuire* în cazul a diferite forme de şoc se limitează la maximum 3 zile pentru aproximativ 3/4 din totalul cazurilor, în concordanţă cu literatura şi rapoarte statistice ale departamentelor de sănătate din Anglia şi SUA (15,16).

Analiza statistică privind distribuţia complicaţiilor pe forme de şoc şi supravieţuire a relevat următoarele complicaţii generatoare de deces: insuficienţă multiplă de organ (MSOF), complicaţii pulmonare, complicaţii cardiace şi complicaţii renale, acestea fiind pe primele locuri. Mai rar au fost întâlnite complicaţii digestive, hepatice şi de tip CID (17). *Afectarea organică multiplă*, alături de afectarea pulmonară şi renală, atât ca leziuni iniţiale cât şi drept complicaţii apărute în evoluţie sunt legate de decesul

Scanned with OKEN Scanner

a 75% din cazuri (18). Cazurile de accident au predominat în cazuistica noastră reprezentând peste 2/3 din numărul deceselor prin şoc.

CONCLUZII

Studiul nostru este printre puţinele studii care realizează o cercetare amănunţită asupra epidemiologiei şocului în cazuistica medico-legală. Am obţinut date semnificative statistic privind relaţiile dintre factorii care au determinat decesul, complicaţiile apărute şi tipurile de şoc.

Ca interpretare medicolegală atrage atenţia faptul că cele mai severe forme de şoc se corelează cu forma juridică de moarte. Exista o corelaţie intre şocul hemoragic şi mixt şi accidentele rutiere.

BIBLIOGRAFIE

1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. *Robbins Basic Pathology.* 8th ed. Saunders Elsevier, 2007.
2. Munford RS. Severe sepsis and septic shock. In: Fauci AS, Harrison TR. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed, New York, NY: McGraw Hill, 2008, cap. 265.
3. Sauko P, Knight B. *Knight's Forensic Pathology*. 3rd edition, Oxford University Press Inc., 2004.
4. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current Epidemiology of Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 165-172.
5. Webb JG, Kelly RF. Epidemiology of cardiogenic shock. In: Hollenberg SM, Bates ER. *Cardiogenic Shock*. Futura Publishing Company Inc., 2002, cap. 1.
6. Gerlach H, Keh D, Recent progress in sepsis epidemiology—have we learned enough? *Critical Care* 2003; 7 (5): 333–334.
7. Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C et al. Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. *J Crit Care* 2005; 20 (1): 46-58.
8. Le Gall JR, Alberti C, Brun Buisson C. Epidemiology of infection and sepsis in intensive care unit patients. *Bull Acad Natl Med* 2004; 188 (7): 1115-1125.
9. Bloemsma GC, Dokter J, Boxma H, Oen IM. Mortality and causes of death in a burn centre. *Burns* 2008; 34 (8): 1103-1107.
10. Lionelli GT, Pickus EJ, Beckum OK, Decoursey RL, Korentager RA.A three decade analysis of factors affecting burn mortality in the elderly. *Burns* 2005; 31 (8): 958-963.
11. Choudhry MA, Schwacha MG, Hubbard WJ et al. Gender differences in acute response to trauma-hemorrhage. *Shock* 2005; 24 Suppl 1: 101-106.
12. Angele MK, Frantz MC, Chaudry IH. Gender and sex hormones influence the response to trauma and sepsis: potential therapeutic approaches. *Clinics (Sao Paulo)* 2006; 61 (5): 479-488.
13. Khwannimit B. Serial evaluation of the MODS, SOFA and LOD scores to predict ICU mortality in mixed critically ill patients. *J Med Assoc Thai* 2008; 91 (9): 1336-1342.
14. Peres Bota D, Melot C, Lopes Ferreira F, Nguyen Ba V, Vincent JL. The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med* 2002; 28 (11): 1619-1624.
15. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30 (4): 580–588.
16. Iscimen R, Cartin-Ceba R, Yilmaz M et al. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: an observational cohort study. *Crit Care Med* 2008; 36 (5): 1518–1522.
17. Blanco J, Muriel-Bombín A, Muriel-Bombín A. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008; 12 (6): R158.
18. Khwannimit B, Bhurayanontachai R. The epidemiology of, and risk factors for, mortality from severe sepsis and septic shock in a tertiary-care university hospital setting. *Epidemiol Infection* 2009; 137: 1333-1341.

Scanned with OKEN Scanner

CIRCULAŢIA GERMENILOR ÎN SECŢIILE DE NOU-NĂSCUŢI FACTORI DE RISC PENTRU INFECŢIA MATERNO-FETALĂ

Genoveva Vasilcan[1], Andreea Avasiloaiei[2], Mihaela Moscalu[3], Al.G. Dimitriu[4], Maria Stamatin[2]

1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa"Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Disciplina de Neonatologie
3. Disciplina de Informatică Medicală şi Biostatistică
4. Disciplina de Pediatrie

GERM CIRCULATION IN NEONATAL UNITS – RISK FACTORS FOR MATERNAL--FOETAL INFECTION (Abstract) Infections are the third most important cause of morbidity and mortality in neonatal units. Infection rates are 2-5% in I-II level units, 10% in IIIrd level units and 7-24% in NICUs. **Aim**: To identify risk factors contributing to maternal-foetal and hospital infections in neonatal units of different levels in two maternity hospitals in Romania: Buna Vestire Obstetrics and Gynaecology Hospital in Galati (Lot A) and Cuza-Voda Obstetrics and Gynaecology Hospital in Iasi (Lot B). **Material and methods**: This is a retrospective and prospective study during four years in two neonatal units in maternity hospitals of different levels from Moldova: level II – Lot A and level III – Lot B. **Results**: Neonatal infection rates were significantly higher in preemies compared to term newborns (5.91% - Lot A vs. 9.9% - Lot B). Predominant maternal colonization and infection bacteria were *E. coli* (16.12% - Lot A vs. 12.6% - Lot B) and *S. aureus* (1.3% - Lot A vs. 2.03% - Lot B). Personnel colonization, predominantly with MRSA, presented little hazard for neonatal infection (RR 0.9 – Lot A, RR 0.7 – Lot B). Hospital environment contamination also presented minor risk for neonatal infection (RR 1.7 – Lot A, RR 0.2 – Lot B). **Conclusions**: The main risk factors for neonatal infections were gestational age (premature infants have immunological underdevelopment) and maternal colonization. Personnel colonization and hospital contamination are of little importance in the development of neonatal infections. **Key words**: NEONATAL INFECTION, MATERNAL COLONIZATION, GESTATIONAL AGE, HOSPITAL ENVIRONMENT CONTAMINATION

Infecţiile sunt a treia cauză de morbiditate şi mortalitate în secţiile de nou-născut (1). Rata infecţiilor diferă în funcţie de nivelul secţiei (nivel I-II comparativ cu secţiile de nou-născuţi de nivel III şi terapie intensivă neonatală). Astfel, rata de infecţie în secţiile de nivel I-II este de 2-5%, 10% în secţiile de nivel III şi între 7-24% în secţiile de terapie intensivă neonatală (TIN) (2,3). Factorii majori implicaţi în producerea infecţiilor materno-fetale şi nosocomiale ţin în special de gazdă care este nou-născutul la termen şi mai ales prematur (imaturitate imunologică), de gravidă şi lehuză colonizată cu germeni gram negativi sau pozitivi, de condiţiile de îngrijire în secţiile de nou-născuţi normali (supraaglomerare, circuite inadecvate, personal insuficient) şi terapie intensivă neonatală (proceduri diagnostice şi terapeutice, ventilaţie mecanică, alimentaţie parenterală, cateterizări vasculare etc.) (1). Germenii cei mai implicaţi în producerea infecţiilor neonatale în maternităţile din România sunt germenii gram ne-

Scanned with OKEN Scanner

gativi (*E. coli, Klebsiella, Enterobacter* etc.) iar dintre gram pozitivi *S. aureus* şi mai rar stereptococul beta hemolitic de grup B care este predominant în infecţiile nou-născutului în SUA.

OBIECTIVE

Identificarea factorilor de risc cu rol în producerea infecţiilor materno-fetale şi nosocomiale în secţii de nou-născuţi de nivele diferite din două maternităţi din România: Spitalului Clinic de Obstetrică Ginecologie „Buna Vestire" Galaţi (Lot A) şi Spitalului Clinic de Obstetrică Ginecologie „Cuza-Vodă" Iaşi (Lot B).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiu retrospectiv şi prospectiv pe o perioadă de 4 ani în două maternităţi de nivele diferite din regiunea Moldovei, nivel II – lot A şi nivel III – lot B, în secţiile de nou-născuţi.

Secţiile de nivel II şi III au fost definite conform OM 910/2001 secţiile de nivel II îngrijesc nou-născuţi normali în special şi nou-născuţi prematuri peste 34 săptămâni de gestaţie cu patologie uşoară, iar secţiile de nivel III îngrijesc toată patologia neonatală severă şi nou-născuţi normali.

În perioada analizată (2006 – 2009) în Spitalului Clinic de Obstetrică Ginecologie „Buna Vestire" Galaţi din numărul total de nou-născuţi (4267 nou-născuţi) 381 au prezentat infecţii neonatale, aceştia reprezentând lotul A de studiu. În aceeaşi perioadă în Spitalul Clinic de Obstetrică Ginecologie „Cuza-Vodă" Iaşi din numărul total de nou-născuţi (28112 nou-născuţi) 2791 au prezentat infecţii neonatale (Lot B).

Au fost luate în studiu: incidenţa infecţiilor pe grupe de vârstă (prematuri şi nou-născuţi la termen); factorii de risc în producerea infecţiei: colonizare maternă, colonizarea neonatală, colonizarea personalului medical pe tipuri de germeni; identificarea germenilor în testele de sanitaţie; corelarea colonizării materne cu colonizarea nou-născutului şi infecţia nou-născutului; corelarea colonizării personalului cu colonizarea nou-născutului şi infecţia nou-născutului; corelarea normelor de igienă cu colonizarea nou-născutului şi infecţia nou-născutului; identificarea germenilor la mama, la personalul medical şi prin testele de sanitaţie a fost făcută aleatoriu. Prelucrarea statistică a datelor a fost realizată în SPSS 16, prin teste parametrice şi neparametrice specifice tipului de date, evaluarea rezultatelor făcându-se pe baza indicatorilor statistici descriptivi.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Incidenţa colonizării şi infecţiei la nou-născut în perioada studiată

În perioada 2006 –2009 din numărul total de 4267 nou-născuţi din Spitalului Clinic de Obstetrică Ginecologie „Buna Vestire" Galaţi, 804 cazuri au prezentat colonizări bacteriene iar infecţii materno-fetale şi nosocomiale au fost identificate la 381 nou-născuţi reprezentând 8.93% din numărul total de naşteri în perioada studiată. În lotul B de studiu (Spitalului Clinic de Obstetrică Ginecologie „Cuza-Vodă" Iaşi) din numărul total de naşteri (28112 naşteri, în perioada 2006-2009) s-au înregistrat 5504 cazuri cu colonizări din care 2791 nou-născuţi au prezentat infecţii (9.93%).

Studiul evidenţiază faptul că incidenţa prezenţei germenilor a fost semnificativ mai mare ($p=0.017$, $\chi^2=5.65$, 95%CI) în Spitalului Clinic de Obstetrică Ginecologie „Cuza-Vodă" Iaşi – (Nivel III 19.58% versus 18.84% Nivel II), datorită faptului că în Spitalului Clinic de Obstetrică Ginecologie „Cuza-Vodă" Iaşi funcţionează Centru Regional de Terapie Intensivă care îngrijeşte nou-născuţi proveniţi prin transfer din regiunea Moldovei, nou-născuţi din cadrul maternităţii şi prematuri, însă rata de infecţie între cele două maternităţi nu prezintă diferenţă semnificativă aspect ce poate fi explicat prin

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

Factorii de risc implicaţi în apariţia infecţiei neonatale

Factori de risc în infecţia neonatală	Lot A N / %	Lot B N / %	RR Raport de risc		r Coef. de corelaţie		p-Niv, de semnificaţie 95%CI	
Prematuritatea			Lot A	Lot B	Lot A	Lot B	Lot A	Lot B
VG <29 săpt.	15/0,35%	715/2,54%						
VG 29-32 săpt,	48/1,12%	1168/4,15%	12,98	58,24	-0,7	-0,9	0,027	0,000
VG 33-37 săpt,	189/4,43%	899/3,2%						
VG peste 37 săpt,	129/3,02%	9/0,03%						
Colonizare maternă	1165/27,3%	7397/26,31%	8,64	13,32	0,87	0,91	0,000	0,000
Tipul de germeni					0,55	0,75	0,001	0,000
Gram pozitivi	217/5,09%	1997/7,01%	2,07	1,38	0,55	0,48	0,002	0,000
Gram negativi	948/22,2%	5400/19,21%	3,94	4,08	0,89	0,95	0,000	0,000
Colonizare personal (probe: 974-lot A/3992-lot B)	211/21,66%	684/17,13%	0,94	0,7	0,63	0,51	0,005	0,041
Teste de sanitaţie (probe: 512-lot A/5512-lot B)	32/6,25%	64/1,16%	1,77	0,2	0,76	0,32	0,003	0,245 (n.s.)

faptul că procedurile de îngrijire efectuate după protocoale bine puse la punct sunt net superioare fată de nivelul II de secţie unde nu există protocoale de practică.

Factorii de risc implicaţi în colonizarea şi infecţia nou-născutului

În lotul A incidenţa nou-născuţilor prematuri cu infecţie neonatală este semnificativ mai mică (1,48%) comparativ cu lotul B (6,7%). O diferenţă semnificativă între cele două loturi a fost înregistrată de asemenea pentru incidenţă nou-născuţilor cu infecţie şi vârste de gestaţie peste 37 săptămâni, în lotul A aceasta fiind semnificativ mai mare (3,02%) comparativ cu lotul B (0,03%), aceste rezultate pot fi explicate prin faptul că secţia de nivel II conform ordinului 910/2001 nu are competenţe de a îngriji nou-născut cu vârste de gestaţie sub 34 săptămâni. Analiza corelaţională a demonstrat existenţa unei asocieri semnificative între VG şi prezenţa infecţiilor neonatale, acestea fiind frecvente la vârste de gestaţie mici (r=-0.82, p=0.0003, 95%CI).

Colonizarea maternă - germeni izolat la mamă în urocultură şi lohicultură.

Cazurile selecţionate în lotul studiat au fost diferenţiate în funcţie de tipul de germene, frecvenţa a fost calculată raportându-ne la numărul anual de naşteri. Din analiză reiese faptul că germenii frecvent izolaţi la mama atât în lohicultură cât şi în urocultură au fost gram negativii, aspect regăsit în ambele secţii (secţia de nivel II - 22.2%; secţie de nivel III – 19.21%). Germenii gram pozitivi au prezentat o frecvenţă redusă în ambele loturi de studiu (5.09% - lot A vs. 7.1% lot B).

Cel mai frecvent germen izolat la mama a fost *Escherichia coli* atât pentru Spitalului Clinic de Obstetrică Ginecologie „Buna Vestire" Galaţi (16.12%) cât şi pentru Spitalului Clinic de Obstetrică Ginecologie „Cuza-Vodă" Iaşi (12.69%). Colonizarea maternă vaginală sau urinară cu *E.coli* îşi are explicaţia în igiena precară a gravidei şi lehuzei. În secţiile de nivel III o frecvenţă mai mare comparativ cu cele de nivel II a fost semnalată pentru streptococul beta hemolitic de grup D (2.91% nivel III vs. 2.64% nivel

Scanned with OKEN Scanner

II), *S. aureus* (2.03% nivel III vs. 1.33% nivel II), *Klebsiella pn.* (1.84% nivel III vs. 1.62% nivel II) *Enterococcus* (1.66% nivel III vs. 1.42% nivel II). Frecvenţe de sub 1% au fost înregistrate pentru *Str. agalactiae, Pn. aeruginosa,* stafilococ coagulazo negativ, Proteus (0.09% nivel III vs. 0.02% nivel II), *Str. viridans* (0.02% - nivel III vs. 0% nivel II), *Acinetobacter spp.* (0.01% nivel III vs. 0.05% nivel II), *Citrobacter spp.* (0.01% - nivel III vs. 0.03% nivel II) şi SBHB (0.02% atât în secţiile de nivel II cât şi în secţiile de nivel III).

Tipul de germen izolat la nou-născut

Analiza tipurilor de germeni la nou-născut a demonstrat faptul că în secţia de nivel II (Lot A) frecvenţa maximă a fost înregistrată pentru *Escherichia coli* (4.98%) fiind urmată de *S. aureus* (3.69%) şi stafilococ coagulazo negativ (1,47%). Valorile frecvenţei întâlnite în aceste secţii sunt semnificativ mai mici faţă de frecvenţele întâlnite în secţiile de nivel III în care *Escherichia coli a* fost identificată la 5.97%, pentru *S. aureus* la 4.76% iar în cazul stafilococului coagulazo-negativ s-a înregistrat o frecvenţă dublă a colonizărilor nou-născuţilor (2.46%). O situaţie diferită este întâlnită în cazul colonizării cu *Klebsiella* şi *Enterobacter* pentru care frecvenţa nou-născuţilor este mai mare în cazul celor proveniţi din secţiile de nivel II (2.97% vs. 1.73% - *Enterobacter* şi 2.87% vs. 2.43% - *Klebsiella pn.*). În secţiile de nivel II o frecvenţa scăzută dar semnificativ mai mare faţă de secţiile de nivel III a fost întâlnită pentru *Enterococcus* (1.12% vs. 0.5%) şi *Citrobacter* (0.5% vs. 0.15%). Colonizarea cu *Ps. aeruginosa, Acinetobacter spp., Str. virindas,* streptococ beta hemolitic de grup B (SBHB), *Str. agalactiae* a prezentat o frecvenţă mai mică cu diferenţe mici între cele două spitale (nivel II vs. nivel III).

Cel mai puţin frecvent izolat germen la nou-născut a fost streptococul beta hemolitic de grup B 0.11% în timp ce în ţări ca şi SUA 2% din nou-născuţi pot fi colonizaţi cu streptococ beta hemolitic care ulterior poate să inducă pneumonie congenitală sau septicemie (4, 5).

Rata de infecţie la nou-născuţi

Analiza s-a făcut în funcţie de debutul semnelor clinice de infecţie (sub 72 ore şi peste 72 ore) conform definiţiei infecţiei materno-fetale şi nosocomiale date de CDC. În lotul A semnele clinice de infecţie care au debutat în primele 72ore postnatal au fost în procent de 1.85% (din numărul total de naşteri), cele ce au apărut după 72 de ore au fost de 8.91% (infecţie nosocomială. În lotul B incidenţa infecţiilor nosocomiale înregistrează o valoare mai mică 7.46%.

Cele mai frecvente infecţii la nou-născut au fost cele localizate (8.8%), iar septicemia a prezentat o incidenţă mai mică însă ce diferă semnificativ ($\chi^2=5.81$, $p=0.0159$) între cele două loturi analizate (1.95% - lot A vs. 1.41 – lot B).

În secţiile de nivel II cel mai frecvent germen izolat a fost *E.coli* (3.85%) urmând apoi *Klebsiella pn.* (1.57%) şi *Enterobacter* (1.24%). În secţiile de nivel III la nou-născuţii infectaţi s-a izolat frecvent aceeaşi germeni: *E. coli* (3.7%), *S. Aureus* (2.15%), *Klebsiella pn.* (1.22%) şi *Enterobacter* (0.98%).

Contaminarea mediului de spital

În maternitatea Spitalului Clinic de Obstetrică Ginecologie „Buna Vestire" Galaţi nu există o rutină în supravegherea mediului de spital, numărul probelor fiind foarte mic în raport cu cele recoltate în lotul B, rezultatele studiului comparativ între cele două maternităţi din acest punct de vedere are o acurateţe scăzută.

În lotul A din totalul probelor recoltate în perioada 2006-2009 (512), 32 (6.25%) au fost pozitive, acestea determinând apariţia infecţiei neonatale la 1.73% nou-născuţi (tab. I).

În lotul B contaminarea mediului de spital a fost investigat prin recoltări periodice,

Scanned with OKEN Scanner

astfel din totalul probelor recoltate în Spitalul Clinic de Obstetrică Ginecologie „Cuza-Vodă" Iaşi (nivel III) în perioada 2006-2009 (5512), 64 (1.16%) au fost pozitive, cauzând infecţie neonatală la 0.45% nou-născuţi, pondere semnificativ mai mică comparativ cu valoarea înregistrată în lotul A de studiu (1.73%), aspect ce demonstrează riscul crescut de infecţie neonatală în secţiei de nivel II (tab. I).

În lotul A (nivel II) riscul de infecţie neonatală datorat contaminării suprafeţelor (RR=1.77) este semnificativ mai mare comparativ cu riscul existent în secţia de nivel III (lot B) (RR=0.2).

Colonizarea personalului medical

Germenul cel mai frecvent implicat în colonizarea personalului medical a fost *S. aureus*. Studiul evaluează frecvenţa colonizării personalului cu Stafilococ auriu meticilinorezistent (MRSA) şi stafilococ auriu oxacilinosensibil (OSSA) atât în lotul A cât şi în lotul B.

În perioada analizată (2006 - 2009) în Spitalului Clinic de Obstetrică Ginecologie „Buna Vestire" Galaţi s-au analizat 974 probe de exsudat nazal ale personalului, dintre aceste 211 probe au evidenţiat prezenţa *S. aureus* (21.66%) afectând 177 nou-născuţi (94 -2.2% colonizaţi şi 83-1.95% infectaţii neonatale). În lotul B din 3992 probe exsudat nazal recoltate, din care 684 s-au pozitivat (17.13%). Se remarcă faptul că în secţia de nivel II colonizarea personalului reprezintă o incidenţă mai mare (21.66% vs. 17.13%) (tab. I).

În secţia de nivel II rezultatele demonstrează existenţa unei corelaţii moderate (r=0.63, p=0.0357) între colonizarea personalului şi infecţia neonatală, aceasta nereprezentând un factor de risc major în apariţia infecţiilor la nou-născut (RR, OR=0.94). În secţia de nivel III analizată riscul de apariţie a infecţiei la nou-născut datorate colonizării personalului este nesemnificativ (OR=0.6, χ^2=15.287, p=0.02045, RR=0.7, r=0.51, p=0.041 (tab. I). Comparând valorile raportului de risc şi gradul de asociere al colonizării personalului cu infecţia neonatală se constată faptul că colonizarea personalului nu reprezintă un risc major de apariţie a infecţiilor neonatale însă se poate aprecia faptul că în lotul A de studiu (secţie de nivel II) riscul a fost mai ridicat (RR=0.94) comparativ cu cel întâlnit în lotul B (RR=0.7).

Analiza lotului A a demonstrat existenţa unei corelaţii semnificative între tipul de germene identificat la mamă şi tipul de germene identificat la nou-născutul cu infecţie. (r=0.5587, p=0.001342). În lotul B de studiu corelaţia între tipul de germene identificat la mamă şi tipul de germene identificat la nou-născutul cu infecţie este semnificativă (r=0.75, p=0.0000327, 95%CI).

Comparând gradul de asociere dintre tipul de germene identificat la mamă şi cel identificat la nou-născut în cele două loturi studiate, rezultă faptul că în secţiile de nivel II corelaţia este mai mică (r=0.558, p=0.0013) comparativ cu corelaţia întâlnită în secţiile de nivel III (r=0.755, p=0.00003), aspect ce poate fi explicat prin faptul că în secţiile de nivel II infecţia nou-născutului poate fi determinată şi de alţi factori în afara colonizării materne.

În secţiile de nivel III principalul factor ce influenţează apariţia infecţiei la nou-născut este colonizarea maternă, restul factorilor de risc fiind implicaţi mai puţin. În secţiile de nivel II doar 1/4 din nou-născuţii ce prezintă germeni gram pozitivi provin din mame colonizate cu germeni din acelaşi grup în timp ce în secţiile de nivel III mai mult de jumătate dintre nou-născuţii colonizaţi cu germeni din acest grup provin din mame colonizate cu germeni de acelaşi tip.

Analiza transmiterii germenilor de la mama la nou-născut în cele două maternităţi de nivele diferite evidenţiază aspecte diferite. Acestea constau în faptul că în secţiile de nivel III (Iaşi) din mamele cu infecţii

Scanned with OKEN Scanner

(15.1% Galaţi, 11.2% Iaşi) deşi avem o colonizare mai mare a nou-născutului (nou-născuţi colonizaţi 5.5% Galaţi vs. 7% Iaşi) frecvenţa infecţiilor la nou-născut (1.41% -Iaşi) este semnificativ mai mică în secţia de nivel III comparativ cu secţiile de nivel II (2.06%-Galaţi), aspect explicat prin procedurile de îngrijire (fig. 10).

O situaţie diferită este semnalată în cazul nou-născuţilor cu infecţii ce provin din mame colonizate, pentru aceştia înregistrându-se o frecvenţă semnificativ mai mare în secţia de nivel III - Iaşi (7.04%) comparativ cu secţia de nivel II - Galaţi (5.25%), aspect ce poate fi explicat şi prin faptul că aceşti nou-născuţi prezintă o patologie asociată complexă ce creşte semnificativ riscul pentru infecţie (tab. I).

Analiza riscului pe care colonizarea mamei o prezintă pentru infecţia neonatală a fost evaluată realizând tabelele de contingenţă ce priveşte frecvenţa infecţiei în raport cu numărul total de naşteri în perioada studiată.

În secţiile de nivel II (lot A) riscul de apariţie a infecţiei la nou-născut în cazul colonizării materne a fost de 8.64 ori mai mare (RR=8.64, $p<<0.05$). Există o corelaţie semnificativă între colonizarea maternă şi prezenţa infecţiei la nou-născut ($r=0.87$, $p<<0.05$, 95%CI). În secţiile de nivel III riscul de apariţie a infecţiei la nou-născut datorate colonizării materne a fost de 13.32 ori mai mare (RR=13.32, $p<<0.05$, 95% CI, ($r=0.91$, $p<<0.05$) (tab. I).

Comparând rezultatele se remarcă faptul că în secţiile de nivel III riscul apariţiei infecţiei la nou-născut datorate colonizării materne este semnificativ mai mare (RR= 13.32) faţă de riscul apariţie a infecţiei neonatale în secţiile de nivel II (RR=8.64) aspect justificat prin faptul că în producerea infecţilor intervine şi factorul gazdă.

CONCLUZII

Incidenţa infecţiilor în cele două maternităţi a fost de 1.85% infecţii materno-fetale în lotul A şi 2.75% în lotul B iar a infecţiilor nosocomiale a fost de 8.91% în lotul A şi 7.46% în lotul B.

Factorii de risc implicaţi în infecţia nou-născutului a fost prematuritatea (RR=12.9 -lot A, RR=58.2-lot B), colonizarea maternă (RR=8.6-lot A, 13.3-lot B), colonizările nazale ale personalului medical (RR= 0.94-lot A, RR=0.7-lot B) şi într-o mică măsură mediul de îngrijire (RR=1.7-lot A, RR=0.2-lot B).

Germenii cel mai frecvent implicaţi atât în colonizarea şi infecţia maternă cât şi în colonizarea şi infecţia nou-născutului au fost gram negativii (E.*coli*, *Klebsiella pn. Enterobacter, Entorococcus*) şi *S.aureus* meticilino reziztent (MRSA).

Există o corelare semnificativ statistică între colonizarea maternă şi colonizarea/ infecţia nou-născutului ($r=0.8$-lot A, $r=0.9$-lot B) şi de asemnea o corelarea între colonizarea personalului medical (*S.aureus*) şi infecţia neonatală ($r=0.6$-lot A, $r=0.5$ -lot B).

Cele mai frecvente infecţii ale nou-născutului au fost cele localizate (8.81%-lot A, 8.8%-lot B) iar septicemia a reprezentat 1.9% din nn lotului A şi 1.4% din nn lotului B.

Există diferenţe semnificative intre colonizările şi infecţiile nou-născutului între cele două maternităţi aspect ce poate fi explicat prin faptul că în secţia de nivel III procedurile de îngrijire sunt efectuate după protocoale foarte bine puse la punct acestea fiind net superioare fată de nivelul II de secţie unde încă nu există protocoale de practică.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Bendayan J, Blech M, Faccini G, Girard R, Lejeune B, Tissot Guerraz F. *Guide de bonnes practiques de l'antisepsie chez l'enfant*. S.F.H.H. 2007.
2. Ureea AM, Ponce OM et al. Nosocomial infections in paediatric and neonatal intensive care unit. *J Infection* 2007 ; 54 : 212-220.
3. Posfay-Barbe KM, Zerr DM, Pittet D. Infection control in pediatrics. *Lancet Infect Dis* 2008 ; 8 : 19–31
4. Gray JW. Surveillance of infection in neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* 2007 ; 83 : 157-163.
5. Borghesi A, Stronati M. Strategies for the prevention of hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. *J Hosp Infection* 2008 ; 68 : 293-300.
6. Srivastava S, Shetty N. Healtcare-associated infection in neonatal unit : lessons from contrasting worlds. *J Hosp Infection* 2007 ; 65 : 292-306.

NOUTĂŢI

EFICIENŢA ASOCIERII AMOXICILINĂ - METRONIDAZOL ÎN ÎNGRIJIREA PARODONTITELOR AGRESIVE GENERALIZATE

Studiul realizat de un grup de cercetători parodontologi din cadrul Universităţii din Istanbul a avut ca scop evaluarea efectelor combinaţiei metronidazol-amoxicilină asupra parametrilor clinici şi microbiologici la pacienţii diagnosticaţi cu parodontită agresivă generalizată. În studiu au fost incluşi douăzeci şi opt de pacienţi, repartizaţi în 2 loturi : lotul de studiu (n = 12) şi lotul martor (n = 16). Lotul de studiu a primit asocierea amoxicilină-metronidazol alături de detartraj şi planare radiculară. Lotul martor a primit doar detartraj si planare radiculară. Alături de examenul clinic, au fost analizate probe de placă subgingivală pentru bacterii total cultivabile şi prezenţa de *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* (anterior *T. forsythensis*), *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Prevotella pallens*, şi *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (anterior *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) folosind reacţia în lanţ a polimerazei (PCR). Rezultatele studiului indică faptul că la ambele loturi, toţi parametrii clinici au fost îmbunătăţiţi semnificativ comparativ cu valorile iniţiale ($P < 0,05$). A existat o reducere semnificativă statistic a profunzimii pungii parodontale şi s-a obţinut un câştig de ataşament la lotul de studiu comparativ cu lotul martor ($P < 0,05$). Numărul total de bacterii, a scăzut în mod semnificativ la 3 şi 6 luni la ambele loturi ($P < 0,05$). *T. denticola* şi *T. forsythia* au fost bacteriile cel mai des întâlnite pe parcursul studiului. *T. denticola* a arătat o scădere continuă de peste 6 luni la lotul de studiu, în timp ce la lotul martor nu a fost observată nici o schimbare după 3 luni. *P. gingivalis* a scăzut în mod semnificativ la 3 luni ($P < 0,05$), în timp ce *T. forsythia* a fost singurul patogen care a fost scăzut sub limitele de detecţie, de terapia asociată, cu o diferenţă semnificativă ($P < 0,05$) comparativ cu lotul martor. Rezultatele acestui studiu arată că asociaţia amoxicilină - metronidazol utilizată ca adjuvant la detartraj şi planare radiculară conduce la o vindecare clinică mai bună comparativ cu tratamentul mecanic singur. Terapia medicamentoasă folosită a avut ca rezultat o scădere semnificativă şi substanţială a *T.forsythia* şi a prevenit recolonizarea sa timp de 6 luni, sugerând astfel faptul că *T.forsythia* poate determina stabilitatea pe termen lung a rezultatelor tratamentului parodontal (Yek EC, Cintan S, Topcuoglu N, Kulekci G, Issever H, Kantarci A. Efficacy of amoxicillin and metronidazole combination for the management of generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2010 ; 81 (7) : 964-974).

Irina Grădinaru

Scanned with OKEN Scanner

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 4

HEPATITA C LA COPIL: MANIFESTĂRILE EXTRAHEPATICE ARGUMENTEAZĂ TERAPIA STANDARD ŞI LA COPIL?

Alice Nicoleta Azoicăi, Evelina Moraru
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a II-a Pediatrie
Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii "Sf. Maria" Iaşi

CHILDREN CHRONIC HEPATITIS C: ARE EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS AN ARGUMENT FOR STANDARD THERAPY? (Abstract): Chronic hepatitis C is still an important health problem in children. Adequate management of those pacients should be focused on two directions: dissapearance or reduction of the viral load (conventional antiviral therapy) and treatment of autoimmune manifestations (corticoids, plasmapheresis, cytotoxic agents). **Aim:** To associate extrahepatic manifestations with other disorders and to evaluate the evolution under specific (antiviral) and non-specific therapy. **Materials and methods:** 43 children diagnosed with chronic hepatitis C and followed in the 2nd Pediatric Clinic Iaşi between January 2005 and June 2010. **Results and discussions:** most children were diagnosed accidentally or for etiological investigations for elevated liver enzymes. Extrahepatic manifestations were found in 41.86% of pacients, most of them with articular, skin and hematologic disorders, but also depression (2 cases) in those receiving interferon. **Conclusions:** In children, extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C infection are more rare than in adults, especially with articular involvement. In certain cases, interferon therapy can trigger those manifestations with an immune mechanism. It is essential to evaluate the autoimmunity markers before proceeding with antiviral therapy. **Key words:** CHRONIC HEPATITIS C, CHILDREN, EXTRAHEPATIC, INTERFERON

De la descoperirea VHC în 1989, cunoştinţele de epidemiologie, istorie naturală şi eficientizarea răspunsului VHC la terapia antivirală s-au acumulat, scriind o istorie de succes la adulţi. Progresul a fost mult mai lent pentru copiii infectaţi, existând lacune majore în privinţa datelor care sprijină deciziile clinice, prevalenţa mai mică în cadrul acestui grup special de pacienţi şi având în vedere consideraţiile de ordin social, material şi etic în derularea studiilor clinice la copii (1). În România, prevalenţa VHC este de 4,9%, plasând ţara noastră pe locul 1 în Europa ca număr de hepatite C înregistrate şi pe locul 4 ca rată a mortalităţii cauzate de bolile hepatice (Institutul de Sănătate Publica Cluj-Napoca). Copiii infectaţi cronic cu VHC sunt deseori subdiagnosticaţi şi, ca atare, netrataţi multă vreme, vor ajunge la o afectare hepatică severă pe termen lung. De asemenea, majoritatea sunt asimptomatici, uneori prezentând doar astenie sau durere abdominală (semne necaracteristice), fiind astfel dificil de identificat. La acestea se adaugă transmiterea verticală, cauza primară în epidemiologie (în 60% din cazuri), deşi riscul mediu al transmiterii de la mamă la copil este doar de 5 %, mult mai mic decât în cazul hepatitei B, şi faptul că vârsta adolescenţei îi aduce la un grad de risc crescut pe cei consumatori de droguri, pe amatorii de tatuaje şi piercing, pe lângă riscul legat de transfuziile de sânge şi produse derivate.

Scanned with OKEN Scanner

Într-o meta-analiză care evaluează riscul transmisiei verticale a VHC, s-a arătat că şansa de transmitere este dublă la mamele coinfectate VHC/HIV, cu o rată a transmisiei verticale a VHC fără HIV care variază între 4-10%, şi la mamele coinfectate VHC/HIV cu viremie VHC detectabilă - un risc de 2,82 ori mai mare (3). Iată de ce conştientizarea problemei şi identificarea precoce a copiilor infectaţi sunt prioritare, asigurând şanse mai mari de intervenţie terapeutică eficientă.

Caracteristica principală a hepatitei cronice cu virus C este persistenţa infecţiei virale în timp, cu progresia lentă a fibrozei parenchimului hepatic şi, de asemenea, tropismul limfatic demonstrat. În general, copiii au mai puţină inflamaţie, fibroză şi steatoză decât adulţii, probabil datorită duratei mai scurte a infecţiei. Fibroza semnificativă şi chiar ciroza pot apărea însă şi în perioada copilăriei, aceşti pacienţi având risc crescut de boală hepatică terminală când vor deveni adulţi. Rămân necunoscute rata progresiei bolii, factorii de risc ai progresiei, precum şi dacă această progresie se face sau nu după un model liniar. În ceea ce priveşte clearance-ul spontan, acesta este mai frecvent la copiii care au dobândit infecţia la vârstă mică şi la cei cu transaminaze normale (2,4). Genotipurile 1a şi 1b sunt prevalente la adolescenţi şi adulţi tineri, iar la copil sunt mai frecvente infectările cu genotipurile 3 şi 4.

Totuşi, în ţara noastră, majoritatea cazurilor sunt cu genotip 1. Copiii infectaţi cu genotipul 3 au cea mai mare probabilitate de apariţie a clearance-ului spontan şi răspund în mare măsură la tratamentul cu IFN (4,5). Interacţiunea complexă între anumite caracteristici virale şi răspunsul imun al gazdei determină o mare variabilitate genetică a VHC, ca mecanism prin care VHC evită supravegherea imună. Prezenţa simultană la acelasi individ a variantelor virale diferite, dar strâns înrudite au primit denumirea de quasispecii. Acestea apar în special la genotipul 3 şi pot compromite răspunsul mult mai bun la tratament al acestui genotip. La cei cu TGP normal sau uşor crescut s-a demonstrat existenţa quasispeciilor complexe, cu creşterea numărului şi a diversităţii genetice ale clonelor virale. O heterogenitate mai mare şi o complexitate a quasispeciilor la copiii cu absenţa dovezilor biochimice a leziunii hepatice poate sugera că sistemul imun al gazdei la aceşti copii exercită o presiune imună mai mare asupra VHC, ceea ce determina implicaţii în viitor pentru terapie.

În urmă cu aproximativ 10 ani, mulţi autori au descris asocierea HVC cronică cu un grup de afecţiuni non-hepatice, heterogene, cum ar fi fibroza pulmonară, vasculitele cutanate, glomerulonefrita, ulcerul Mooren, porfiria cutanea tarda, lichenul plan (2), care au fost considerate drept manifestări extrahepatice ale infecţiei cronice HVC. Cercetătorii şi-au menţinut interesul stabilirii unor conexiuni între hepatita cronică cu virus C şi unele afecţiuni autoimune, cum sunt crioglobulinemia, sindromul Sjogren, artrita reumatoidă, poliarterita nodoasă, sindromul antifosfolipidic şi lupusul eritematos sistemic. Diagnosticul şi tratamentul bolilor autoimune legate de existenţa unei HVC cronice au devenit de primă importanţă în preocupările specialiştilor, având în vedere prognosticul sumbru al acestor pacienţi. Deşi scopul tratamentului antiviral este ţintit pe afectarea hepatică primară, există suficiente date asupra eficienţei şi siguranţei utilizării acestor terapii la pacienţii care prezintă manifestări extrahepatice asociate. Managementul adecvat al acestor pacienţi trebuie axat pe două direcţii: eradicarea sau reducerea încărcăturii virale (terapia convenţională antivirală) şi tratamentul manifestărilor autoimune (corticosteroizi, plasmafereză, agenţi citotoxici) (2,5,6). Pe lângă manifestările extrahepatice enunţate în literatură, anumite comorbidităţi (care nu pot fi încadrate în acest grup) trebuie avute în vedere atunci când se instituie tratamentul specific, anti-

Scanned with OKEN Scanner

viral sau corticosteroid. Patologia asociată este un element important în evaluarea bolii, atât în ceea ce priveşte evoluţia pacientului care urmează sau a urmat un anumit tratament, cât şi în estimarea necesităţii instituirii unei anumite terapii sau în ceea ce priveşte oportunitatea modificării liniei terapeutice.

Tratamentul infecţiei cronice HVC cuprinde monoterapia cu IFN alfa sau asocierea acestuia cu Ribavirinul. Utilizarea acestora la bolnavii cu manifestări extrahepatice este controversată, pe de o parte, datorită excluderii acestor pacienţi din trialurile multicentrice (4), iar pe de altă parte, lipsei răspunsului la tratament sau apariţiei unor efecte secundare grave care au impus, în final, abandonarea terapiei. Există, totuşi, date care să ateste o oarecare eficienţă a tratamentului antiviral asupra HVC cronică cu determinări extrahepatice. Interferonul alfa s-a dovedit a fi eficace la unii pacienţi cu crioglobulinemie, mai ales la cei la care viremia ARN-VHC devine nedetectabilă în ser. Totodată, trebuie avută în vedere o monitorizare strictă a terapiei, din punctul de vedere al efectelor secundare imediate sau la distanţă. Noul IFN pegylat este superior ca şi eficacitate, dar şi prin incidenţa mai mică a efectelor secundare. Ribavirina, utilizată în monoterapie sau asociată cu IFN alfa, ar putea fi eficace şi în tratamentul crioglobulinemiei asociate HVC, însă utilizarea acesteia la pacienţii cu manifestări renale trebuie atent monitorizată. Missiani et al a dovedit că ribavirina poate avea efecte secundare severe, cum sunt anemia şi rashul pruriginos, care pot determina întreruperea terapiei.

În ceea ce priveşte utilizarea corticosteroizilor, există puţine date care să ateste eficacitatea la pacienţii cu HCV cronică. Unii autori au observat creşterea viremiei în timpul tratamentului, reversibilă la întreruperea terapiei. Thyele et al. a găsit un răspuns favorabil la corticosteroizi, mai ales în cazul asocierii cu azathioprina. De asemenea, tratarea pacienţilor cu VHC şi manifestări extrahepatice cu agenţi imunosupresivi este controversată. S-au observat rate crescute de morbiditate şi mortalitate la cei care au primit tratament imunosupresiv, probabil şi datorită severităţii bolii hepatice sau extrahepatice (5).

Liniile directoare de tratament sunt bine stabilite la adulţi. La aceşti pacienţi, studiile actuale au scopul de a se putea scurta durata tratamentului (la 16 săptămâni, în cazul unui genotip sensibil, şi la 24 de săptămâni, în cazul genotipului 1) pentru subiecţii cu răspuns virusologic rapid, şi de a prelungi terapia (48 săptămâni pentru genotipul 3 şi 72 săptămâni pentru genotipul 1) pentru subiecţii care înregistrează o scădere a viremiei, dar cu persistenţa ARN VHC pozitiv în săptămâna 12. Alte investigaţii în curs de desfăşurare au ca scop creşterea eficacităţii tratamentului prin adăugarea de agenţi cum ar fi telaprevir sau boceprevir, la tratamentul convenţional PEG-IFN plus ribavirină.

La copil, formele severe de boală sunt rare, însă este necesară urmărirea periodică. Terapia antivirală nu atinge ratele de creştere a eficienţei răspunsului în comparaţie cu pacienţii adulţi, însă efectele adverse sunt mai frecvente la copil şi, în unele cazuri, pot fi severe. Ţintele tratamentului HVC cronică la copil sunt reprezentate de normalizarea pe termen lung a transaminazelor, obţinerea unui răspuns virusologic susţinut, oprirea sau întârzierea degradării histologice hepatice, scăderea riscului de apariţie a cirozei şi a carcinomului hepatocelular, astfel că decizia de a trata ar trebui să ia în considerare mai multe aspecte, individualizate pentru fiecare pacient în parte (vârsta, gravitatea bolii, eficacitatea tratamentului ales, efectele sale negative, estimarea complianţei la tratament).

În prezent, utilizarea de PEG-IFN cu ribavirină, care a fost aprobat de FDA din SUA (în decembrie 2008) şi EMEA (în de-

Scanned with OKEN Scanner

cembrie 2009) pentru copiii mai mari de 3 ani reprezintă gold-standardul terapiei HCV cronice. Criteriile pentru eligibilitate sunt: vârsta 3-18 ani la momentul înregistrării, viremia VHC (orice metodă) detectabilă în 2 momente diferite, la distanţă de cel puţin 6 luni, boala hepatică cronică, indicată de inflamaţie şi/sau fibroză, boala hepatică compensată (Child-Pugh Grade A clinical classification), consimţământ informat semnat de părinte / susţinător legal, hemoglobina >11 g/dL pentru fete; > 12 g/dL pentru băieţi , TSH normal.

Rămâne de stabilit prin studii ulterioare profilul de siguranţă şi eficacitate al acestei terapii, precum şi influenţa asupra prezenţei şi a dezvoltării manifestărilor extrahepatice.

STUDIUL PERSONAL

Ideea acestui studiu a plecat de la necesitatea evaluării corecte a patologiei asociate manifestărilor extrahepatice în hepatitele cronice ale copilului, atât din necesităţi de certitudine a etiologiei, cât şi terapeutice. Unele dintre aceste afecţiuni apar independent de existenţa suferinţei hepatice de bază, însă pot influenţa starea clinică a pacientului, unele date biologice, precum şi calitatea vieţii, astfel încât se impune investigarea, tratarea şi urmărirea lor pe termen lung. Lipsesc studiile la copil legate de incidenţa, gravitatea şi semnificaţia acestor manifestări la copil.

În acest sens, am stabilit următoarele obiective:

- evaluarea incidenţei manifestărilor extrahepatice în hepatita cronică VHC la copil;
- evidenţierea tipurilor şi subtipurilor de manifestări extrahepatice întâlnite în practică, în comparaţie cu datele furnizate de literatura de specialitate;
- urmărirea influenţei pe care aceste manifestări extrahepatice o au în evoluţia bolii şi asupra calităţii vieţii acestor pacienţi;
- asocierea manifestărilor extrahepatice cu alte stări patologice şi evaluarea evoluţiei naturale şi/sau sub impactul terapiei specifice (antivirale) şi nespecifice (hepatoprotectoare, hipocolesterolemiante, antibiotice etc.) asupra acestor afecţiuni şi asupra patologiei de bază.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul luat în studiu a cuprins 43 de pacienţi diagnosticaţi şi urmăriţi în Clinica Pediatrie II Iaşi cu diagnosticul de hepatită cronică VHC în perioada ianuarie 2005 - iunie 2010. Distribuţia zonală a acestora a fost de 60,5% mediul urban şi 39,5% mediul rural, iar pe sexe 67,44% masculin şi 32,55% feminin. Majoritatea copiilor au provenit din mediul familial, doar unul dintre ei fiind instituţionalizat. Ca modalităţi de infectare, 3 cazuri (6,97%) au fost certificate ca fiind urmarea transmiterii verticale de la mamă, intervenţiile chirurgicale fiind incriminate în alte 3 cazuri, în restul cazurilor neputându-se preciza cauza infecţiei. Diagnosticul de hepatită cronică s-a realizat pe baza criteriilor clasice, iar anamneza a adus informaţii privind etiologia şi debutul infecţiei hepatitice. Examenul clinic efectuat la fiecare control în clinică şi examinările paraclinice şi histologice (puncţia hepatică, Fibroscan) efectuate în timpul urmăririi cazului, au ilustrat, deasemeni, prezenţa suferinţei hepatice cronice şi, la unii pacienţi, a manifestărilor extrahepatice şi/sau a patologiei asociate.

S-au efectuat analize paraclinice la momentul diagnosticului şi/sau intrării în studiu, pe parcursul evoluţiei, înainte şi după administrarea terapiei: hematologice (leucocite, hemoglobina, trombocite), teste hepatice (transaminazele, proteinele totale şi fracţiunile proteice, timpul de protrombină, bilirubina totală şi directă), autoanticorpii (antinucleari, antimitocondriali, anti muşchi neted), factorul reumatoid, crioglobulinele, celulele lupice. Pentru fiecare pacient valo-

Scanned with OKEN Scanner

rile obţinute au fost încadrate în funcţie de vârsta pacientului în valori crescute, valori normale sau valori scăzute. Analiza acestor rezultate s-a făcut în funcţie de valoarea medie şi de încadrarea în grupele respective. Markerii virali analizaţi au fost anticorpii anti-HCV şi viremia ARN-VHC. Ca investigaţii histologice, puncţia biopsie hepatică a fost efectuată la pacienţii diagnosticaţi şi trataţi înainte de 2008, ceilalţi au beneficiat de metodele Actitest şi Fibroscan.

În funcţie de tratamentul administrat, cei 43 de pacienţi luaţi în studiu au fost grupaţi în următoarele loturi : tratament cu interferon (12 pacienţi, 27,9%), tratament cu interferon şi Ribavirin (1 pacient, 2,32%), tratament cu Pegasys şi Ribavirin (2 pacienţi, 4,64%), tratament hepatoprotector (29 de pacienţi, 67,44%).

REZULTATE

La pacienţii infectaţi, viremia a fost peste 2 milioane de copii virale la 30% cazuri, între 1-2 milioane de copii virale în 60% cazuri, iar la 10% dintre copii a însumat între 600.000-1.000.000 de copii virale.

Diagnosticul de hepatită cronică VHC la pacienţii din lotul studiat s-a făcut, în majoritatea cazurilor, întâmplător sau cu ocazia unor determinări biologice cu valori anormale (transaminaze crescute, markeri virusologici pozitivi pentru hepatita virală tip C).

Frecvenţa manifestărilor extrahepatice a fost de 41,86%, acestea fiind raportate la 18 pacienţi, cele mai frecvente fiind de ordin articular (artralgii în 4 cazuri) şi dermatologic (urticarie cronică şi pitiriazis versicolor, 3 pacienţi). Manifestările hematologice (6 pacienţi cu anemie şi 3 cu trombocitopenie), precum şi depresia severă (2 cazuri) s-au raportat în cadrul tratamentului cu IFN alfa. Aceste estimări se încadrează în datele furnizate de literatura de specialitate, având în vedere că manifestările de ordin articular, cutanat şi hematologic sunt cele mai frecvente, în special la pacienţii cu hepatită cronică de tip viral.

Explorările hematologice, biochimice şi imunologice au arătat diferenţe statistice semificative în ceea ce priveşte nivelul mediu al hemoglobinei (12,2 mg/dL faţă de 14,2 mg/dL la cei fără manifestări extrahepatice, p=0.000053) şi al trombocitelor (204.000/mm^3 faţă de 232.000/mm^3, p= 0.010021). Diferenţele observate în nivelul transaminazelor la cei cu manifestări extrahepatice, cu valori de aproximativ 2 x valoarea normală sunt nesemnificative statistic.

Ca şi patologie asociată, remarcăm prezenţa steatozei cu obezitate şi hipercolesterolemie la 8 pacienţi (18,6%), a gastritei cu sau fără esofagită la 3 pacienţi (6,97%), a colemiei Gilbert la 4 cazuri (9,3%), a osteopeniei la 5 pacienţi (11,62%), a spasmofiliei la 11 pacienţi (25,58%) şi a urticariei la un pacient (2,32%). Pacienţii cu steatoză au răspuns mai puţin la tratamentul antiviral, fără a arăta îmbunătăţiri semnificative.

TRATAMENTUL CU INTERFERON, MANIFESTĂRILE EXTRAHEPATICE ŞI PATOLOGIA ASOCIATĂ

Manifestările articulare şi cutanate au evoluat independent de prezenţa tratamentului specific antiviral, nefiind observate ameliorări semnificative ale simptomatologiei, din datele obţinute de la pacienţi. Manifestările de ordin hematologic, în principal trombocitopenia (cu valori minime de 44000 tr/mm^3), au apărut după tratamentul cu Interferon la 3 (6,97%) din pacienţii trataţi, faţă de doar un caz cu valori plachetare la limita inferioară a normalului înainte de iniţierea tratamentului. Anemia s-a înregistrat la 6 dintre pacienţii trataţi (13,95%), fiind asociată sau nu cu leucopenia şi tombocitopenia, cu valori între 9,1 şi 11 mg/dL. De asemenea, s-a înregistrat un caz care a evoluat spre anemie aplastică, după finalizarea terapiei antivirale. Trebuie menţionată şi depresia, care a apărut la 2

Scanned with OKEN Scanner

(4,65%) din pacienţii incluşi în lotul de studiu.

S-a observat că tratamentul gastritei (cu sau fără prezenţa *H. pylori*) a ameliorat citoliza hepatică înregistrată concomitent la cei mai mulţi din pacienţii incluşi în studiu, această patologie fiind decelată cel mai frecvent. Numai la unul dintre cei 3 pacienţi diagnosticaţi s-a putut corela prezenţa gastritei şi a sindromului dispeptic cu tratamentul antiviral efectuat anterior cu Interferon alfa.

CONCLUZII

1. La copil manifestarile extrahepatice în hepatita C sunt mai rare decât raportările din literatură la adult, cu preponderenţa celor de ordin articular.
2. În unele cazuri, Interferonul declanşează sau poate agrava unele manifestări extrahepatice cu mecanism imun (în principal manifestările de tip cutanat), ceea ce face ca atenţia îndreptată acestor situaţii să fie crescută, sau chiar să impună reconsiderarea opţiunilor terapeutice. Aşadar, este necesară o evaluare cât mai corectă a pacienţilor înaintea administrării tratamentului cu Interferon pentru a evita apariţia sau agravarea unor manifestări preexistente. Este esenţial să se cerceteze toţi markerii de autoimunitate înaintea terapiei antivirale.
3. Putem aprecia faptul că manifestările hematologice sunt cele mai frecvente din manifestările extrahepatice apărute ca urmare a tratamentului antiviral cu Interferon, dar şi că întreruperea terapiei nu influenţează semnificativ evoluţia manifestărilor extrahepatice, reversibilitatea acestora fiind evidentă doar în cazul depresiei.
4. De remarcat este faptul că existenţa gastritei sau esofagitei nu s-a corelat cu durata bolii sau cu tipul de tratament antiviral urmat, fibroscopia digestivă superioară fiind efectuată la aceşti pacienţi datorită acuzelor subiective de tip anorexie, dureri epigastrice, pirozis.
5. În ceea ce priveşte tratamentul specific al hepatitei cronice, cu antivirale de tipul Interferonului, pot apărea situaţii în care curba ponderală se modifică, în sensul crescător sau descrescător. În literatura de specialitate nu s-a citat o legătură evidentă între excesul ponderal sau obezitate şi hepatita cronică la copil, însă uneori se pot stabili corelaţii ale creşterii curbei ponderale prin manifestări de tip bulimic (acestea putând apărea în urma tratamentului specific antiviral). În studiul nostru s-a remarcat o evoluţie favorabilă a obezităţii, cu scăderea curbei ponderale şi a indicelui de masă corporală la unii pacienţi care au primit tratament antiviral cu Interferon alfa, în unele cazuri scăderea în greutate corelându-se şi cu scăderea gradului de steatoză hepatică decelată ecografic.
6. Prezenţa steatozei hepatice la copiii cu hepatită cronică cu VHC poate fi explicată de dislipidemie în majoritatea cazurilor. În aproape o treime din cazuri însă, steatoza pare cauzată de prezenţa infecţiei cronice VHC, ca factor limitant în ceea ce priveşte tratamentul şi cu un posibil rol favorizant asupra apariţiei fibrozei hepatice. Deşi steatoza nu influenţează semnificativ răspunsul virusologic susţinut, prevenirea şi corecţia obezităţii la copil pot avea un rol important în ameliorarea prognosticului acestor pacienţi.
7. Tratamentul optim al manifestărilor extrahepatice şi al patologiei asociate hepatitelor cronice rămâne în discuţie, datorită datelor insuficiente care să ateste eficacitatea terapiilor utilizate. Se impune, astfel, necesitatea elaborării unor ghiduri terapeutice care ar trebui bazate în principal pe partea simptomatică, de vreme ce patogenia acestor manifestări rămâne incertă. Oricum, atât terapia

Scanned with OKEN Scanner

antivirală, cât şi cea imunosupresivă şi plasmafereza şi-au dovedit utilitatea, cu toate că administrarea lor în monoterapie sau în combinaţie comportă riscuri. Exacerbarea manifestărilor autoimune trebuie monitorizată atent, atât înainte, în timpul, cât şi la terminarea tratamentului. Se impun, aşadar, cuantificarea funcţiei renale şi a viremiei pe toată perioada administrării terapiei. De asemeni, tratamentul trebuie individualizat, în funcţie de eficacitate, eligibilitate, cost şi riscuri, putând fi recomandat şi susţinut în cazurile când beneficiul depăşeşte aceste piedici.

BIBLIOGRAFIE

1. Zein NN. Hepatitis C in children: recent advances. *Curr Op Pediatr* 2007; 19: 570–577.
2. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 1995; 123: 615–620.
3. Polis CB et al. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. *Clin Inf Dis* 2007; 44: 1123-1131.
4. Yeung LTF, To T, King SM, Roberts EA. Spontaneous clearance of childhood hepatitis C virus infection. *J Viral Hep* 2007; 14: 797–805.
5. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Hepatitis C virus infection and vasculitis. Implications of antiviral and immunosuppressive therapies. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 585–597.
6. Cesaro S, Bortolotti F et al. An updated follow-up of chronic hepatitis C after three decades of observation in pediatric patients cured of malignancy. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 108–112.
7. Wirth S, Lang T, Gehring S, Gerner P. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatol* 2002; 36: 1280–1284.
8. Baker RD, Dee D, Baker SS. Response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in children with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 111–114.
9. Jara P, Hierro L, dela Vega A et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 142–148.
10. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatol* 2005; 41: 1013–1018.
11. Hasan F, Alsarraf K, Qabandi W. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in adolescents: a pilot study. *Gastroenterol* 2006; 130: A840.
12. Farci P, Quinti I, Farci S et al. Evolution of hepatitis C viral quasispecies and hepatic injury in perinatally infected children followed prospectively. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 8475–8480.
13. Zuckerman E, Zuckerman T, Douer D et al. Liver dysfunction in patients infected with hepatitis C virus undergoing chemotherapy for hematologic malignancies. *Cancer* 1998; 83: 1224–1230.

Scanned with OKEN Scanner

NEFRITA HENOCH-SCHONLEIN: PROBLEME DE DIAGNOSTIC ŞI PROGNOSTIC LA COPIL

Maria Adriana Baltag[1], O. Brumariu[1], Mihaela Munteanu[1], Doina Mihăilă[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic de Urgenţe pentru Copii "Sf. Maria" Iaşi
1. Clinica a IV-a Pediatrie
2. Laboratorul de Anatomie patologică

HENOCH-SCHONLEIN NEPHRITIS: DIAGNOSIS AND PROGNOSIS PROBLEMS IN CHILDHOOD (Abstract): Henoch-Schonlein purpura (HSP) is the most common vasculitis in childhood and is characterized by sistemic leukocytoclastic angiitis, mainly affecting small vessels of the skin, joints, gastro-intestinal tract and kidneys. Renal involvement is the most important cause of morbidity and mortality in patients with HSP. The aim of this study was to evaluate renal involvement in children with HPS and the prognoses of short- and long-term outcome of patients diagnosed with HS nephritis. **Material and method**: We conducted a retrospective study based on observation files of hospitalized children with Henoch-Schonlein purpura admitted in the Nephrology Department" Sf. Maria" Hospital, during 20 years. **Results**: The results showed that the prognosis of Henoch-Schonlein nephritis is relatively good and long-time morbidity is predominantly associeted with initial presentation and renal involvement. **Key words**: HENOCH-SCHONLEIN PURPURA, CHILDHOOD, OUTCOME, HENOCH-SCHONLEIN NEPHRITIS

Purpura Henoch-Schonlein (PHS) este cea mai comună vasculită întâlnită în copilărie. Este o afecţiune multisistemică ce afectează în general pielea, articulaţiile, tractul gastro-intestinal şi rinichii, dar pot fi interesate şi alte organe. Leziunea vaselor mici este mediată de imunglobulinele A. Afectarea renală este importantă deoarece fixează prognosticul bolii.

Ne-am propus, printr-un studiu retrospectiv, evaluarea manifestării renale şi a prognosticului pe termen scurt (sub 6 luni) sau lung (peste 6 luni) a pacienţilor diagnosticaţi cu PHS. Cazurile au fost internate şi urmărite în Clinica a IV-a Pediatrie, UMF „Gr.T. Popa" Iaşi.

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost urmăriţi 39 de pacienţi, internaţi într-un interval de 20 de ani în Clinica a IV-a Pediatrie, care au îndeplinit cel puţin 3 din cele 6 criterii ACR (American College of Rheumatology) modificate (1). S-au evaluat datele clinice iniţiale, datele epidemiologice şi principalele modificări urinare. Am încercat aprecierea evoluţiei pe termen scurt şi lung a nefritei Henoch-Schonlein (NHS) sub diferite scheme de tratament.

Am urmărit durata şi persistenţa modificărilor renale la toţi pacienţii cu NHS.

Parametrii utilizaţi au fost:

a) Clinici: hematuria macroscopică; edemele; oliguria; hipertensiunea arterială (HTA).
b) Biologici: creatinina serică şi rata de filtrare glomerulară - RFG (calculată după formula Schwartz), proteine totale, albumina serică, lipide totale, colesterol.
c) Urinari: hematuria microscopică (testul Addis), proteinuria pe 24 ore.

Scanned with OKEN Scanner

d) Histologici : puncţia biopsie renală (PBR) a fost efectuată în 10 cazuri. Criteriile de PBR au fost : persistenţa proteinuriei (peste 1,5 g pe 24 ore), prezenţa sindromului nefrotic sau nefritic şi scăderea RFG. La pacienţii la care s-a practicat PBR s-a urmărit corelaţia dintre substratul histologic şi evoluţia pe termen scurt sau lung.

Pacienţii cu NHS au fost împărţiţi în 5 grade în funcţie de manifestările clinice iniţiale conform clasificării Meadow (2) modificate :

Gradul I - hematurie microscopică : 12 cazuri (38,5%)

Gradul II - proteinurie medie persistentă (<1,5 g pe 24 ore) ± hematurie : 11 cazuri (28,2%)

Gradul III - sindrom nefritic parţial : hematurie, scăderea RFG, oligurie, HTA, edeme : 11 cazuri (28,2%)

Gradul IV - sindrom nefrotic : proteinurie >50 mg/kgc/zi, hipoalbuminemie, hiperlipidemie, edeme : 2 cazuri (5,1%)

Gradul V - nefrită/nefroză : 3 cazuri (7,7%).

Pentru aprecierea evoluţiei pacienţii au fost încadraţi în 2 grupe :

Grupul I a cuprins gradele I şi II (23 cazuri).

Grupul II a cuprins gradele III, IV, V (16 cazuri).

g) Tipul de tratament utilizat : anticoagulant (tip I), corticoterapie orală (tip II) şi alte imunosupresive : pulsaţii de Metilprednisolon, Ciclofosfamidă (tip II).

h) Evoluţia a fost clasificată conform criteriilor Meadow (2) :

- A - normală : fără HTA, modificări urinare, creatinina serică normală
- B - modificări urinare minime : proteinurie minimă ± hematurie macroscopică sau microscopică recurentă
- C - boală renală activă : proteinurie >50 mg/kgc/zi, creşterea creatininei serice
- D - insuficienţă renală cu scăderea RFG <60 mL/min/1,73m^3

Evoluţia pe termen - scurt : până în 6 luni şi - lung : mai mult de 6 luni

Datele au fost încărcate şi prelucrate cu ajutorul funcţiilor statistice din EXCEL, EPIINFO şi SPSS.

REZULTATE

Parametri clinici

Manifestarea renală exprimată clinic prin sindrom nefritic a fost întâlnită la 71,8% dintre pacienţii cu PHS. Remarcăm faptul că sexul feminin asociază mai frecvent afectare renală comparativ cu cel masculin, diferenţa fiind statistic seminificativă între sexe ($p=0,03$), dar nu şi raportat la vârsta pacientului ($p>0,05$).

Parametri biologici

a) Retenţia azotată ca manifestare a NHS a fost întâlnită la debutul afecţiunii la 30,8% dintre cazuri, 53,8% aveau o RFG normală în momentul diagnosticului, iar 15,4% din cazuri nu aveau creatinina lucrată la debut. Remarcăm normalizarea valorilor creatininei (de la 1,44 la 1,17 mg%) şi creşterea RFG (de la 87 la 93,9 mL/min/1,73m^3) la pacienţii cu retenţie azotată la debut, pe parcursul derulării studiului, ceea ce sugerează o evoluţie favorabilă.

b) Hipoproteinemia, ca expresie a sindromului nefrotic asociat nefritei HS s-a întâlnit în 20,5% dintre cazuri. Se remarcă o corelaţie indirectă, slabă ($r = -0,14$) între valorile scăzute ale proteinelor totale şi valoarea crescută a creatininei, precum şi o corelaţie directă ($r = +0,44$) între normalizarea RFG şi valoa-

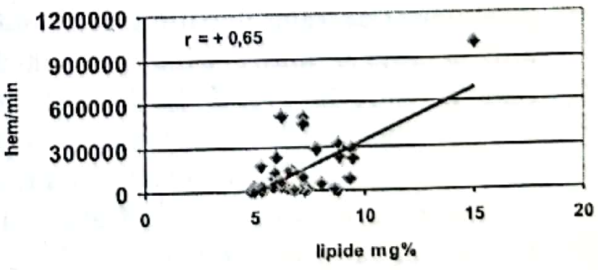


Fig. 1. Corelaţia dintre lipide şi hematurie la pacienţii cu NHS

Scanned with OKEN Scanner

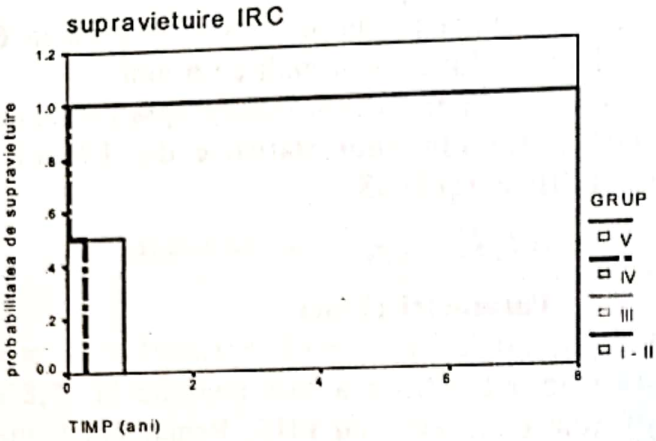


Fig. 2. Curba de supravieţuire Kaplan-Meier în funcţie de perioada de monitorizare, valorile hematuriei şi evoluţia spre IRC

rea normală a proteinelor totale. Se poate spune că hipoproteinemia influenţează negativ RFG.

c) Hipercolesterolemia a fost întâlnită la debut doar la 12,8% dintre cazuri. Aparent se remarcă faptul că valorile colesterolului cresc odată cu creşterea creatininei serice, dar dislipidemia (valori crescute ale lipidelor totale şi ale colesterolului) nu reprezintă un factor de progresie a leziunilor de NHS .

Parametri urinari

a) Hematuria microscopică a fost prezentă la 66,7% dintre pacienţi la debut. Remarcăm o corelaţie directă slabă între hematuria microscopică şi valorile mari ale creatininei serice (r = +0,27) şi o corelaţie indirectă (r = -0,32) între hematuria masivă şi scăderea RFG. Există însă o puternică corelaţie directă (r = +0,68) între hematurie şi hiperlipidemie (fig. 1).

b) Proteinuria de rang nefritic a fost întâlnită la 38,5% dintre cazuri şi cea de rang nefrotic la 17,9% la debutul studiului. Proteinuria a diminuat pe parcursul monitorizării lotului, ca efect al terapiei instituite, fără ca aceasta să fie statistic semnificativă (p> 0,05).

c) Pentru aprecierea evoluţiei NHS pe parcursul desfăşurării studiului, cazurile au fost încadrate în 5 grade conform clasificării Meadow (2).

Cele mai multe cazuri de NHS (87,2%) sunt incluse în gradele I, II şi III conform clasificării Meadow. Cea mai lungă perioadă de supravieţuire de organ se întâlneşte la cei cu afectare renală gradul I (manifestată doar prin hematurie microscopică), iar supravieţuirea este scăzută la cei incluşi în gradul V (cu manifestări de nefrită/nefroză), ajungând la maxim 12 luni.

Pacienţii cu gradele I şi II de afectare renală au o evoluţie favorabilă pe termen scurt, care diferă semnificativ statistic (p= 0,0009) comparativ cu cea de la pacienţii cu gradele III, IV, V.

În 6 cazuri (15,4%), pacienţii au evoluat spre IRC terminală şi au necesitat supleerea funcţiei renale prin dializă. În ceea ce priveşte evoluţia pe termen lung, aceasta este de asemenea favorabilă la pacienţii cu gradele I şi II de afectare renală, conform clasificării Meadow , comparativ cu cei care se încadrează în gradele III, IV şi V, diferenţele dintre ele fiind semnificative statistic (fig. 2).

În funcţie de clasificarea Meadow am subîmpărţit lotul de studiu în două grupuri, pentru a studia evoluţia nefritei Henoch-Schönlein către IRC şi dializă:

Grup I: în care intră gradele I şi II din clasificarea Meadow - 23 pacienţi (59%)

Grup II: în care intră gradele III, IV şi V din clasificarea Meadow - 16 pacienţi (41%).

Evoluţia, clasificată după criteriile Meadow, se poate observa în tabelul I.

Se remarcă din acest tabel că un singur pacient clasat în grupul II a prezentat evoluţie încadrată în grupul D. În acest caz, afectarea renală nu a fost investigată la debut, nefiind posibilă încadrarea corectă.

Astfel, prezenţa sindromului nefritic sau nefrotic, precum şi manifestările tip nefrită/nefroză la debul PHS se asociază cu evoluţie nefavorabilă atât pe termen scurt cât şi pe termen lung, influenţând net supravie-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

Evoluţia purpurei Henoch-Schönlein pe grupuri de studiu

GRUP	n	%	Evoluţia pe termen scurt				Evoluţia pe termen lung			
			A	B	C	D	A	B	C	D
Grup I										
Grad I	12	30,8	9	3	-	-	3	2	-	-
Grad II	11	28,2	7	3	1	-	8	-	-	1
Grup II										
Grad III	11	28,2	-	11	-	-	1	7	1	-
Grad IV	2	5,1	-	-	1	1	-	-	-	2
Grad V	3	7,7	1	1	-	1	1	1	-	1

TABELUL II

Evoluţia sub tratament a pacienţilor împărţiţi pe grupuri de studiu.

	Tratament	n	Evoluţia pe termen scurt				Evoluţia pe termen lung			
Grup I			A	B	C	D	A	B	C	D
Grad I	I	4	3	1	-	-	-	1	-	-
	II	1	1	-	-	-	-	1	-	-
	I/II	2	1	1	-	-	1	-	-	-
Grad II	I	1	1	-	-	-	1	-	-	-
	I/II	7	4	2	1	-	5	-	-	1
	I/II/III	1	1	-	-	-	1	-	-	-
Grup II										
Grad III	I	1	-	1	-	-	-	1	-	-
	I/II	5	-	5	-	-	1	2	1	-
	I/II/III	4	-	4	-	-	-	4	-	-
Grad IV	I/II	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	I/II/III	1	-	-	1	-	-	-	-	1
Grad V	I/II/III	3	1	1	-	1	1	1	-	1

TABELUL III

Evoluţia NHS pe termen scurt, respectiv pe termen lung funcţie de încadrarea histologică

Clasa de NHS	Nr.	Evoluţia pe termen scurt (< 6 luni)	Evoluţia pe termen lung (> 6 luni)
Clasa II	1	A	A
Clasa III	1	A	A
	6	B	B
Clasa IV	1	D	D
Clasa IV/V	1	C	D

ţuirea renală.

Evoluţia sub tratament a fost favorabilă de asemenea la pacienţii din grupul I (gradele I şi II Meadow de afectare renală). Din cele 16 cazuri incluse în grupul I, la 10 s-a obţinut remisiunea completă la 6 luni de urmărire şi doar la 8 s-a menţinut această remisiune (tab. II). Majoritatea acestor pacienţi au primit corticoterapie oral.

Pacienţii cu sindrom nefritic au avut o evoluţie pe termen lung relativ favorabilă: din cele 10 cazuri, 9 au continuat să prezinte doar hematurie microscopică şi/sau proteinurie.

Cazurile cu sindrom nefrotic au avut evoluţie nefavorabilă pe termen lung, cu scăderea RFG sub 60 mL/min/1,73 m^3. Se poate afirma că proteinuria de rang nefrotic este factor de prognostic nefavorabil pentru NHS.

Puncţia biopsie renală a fost efectuată în 10 cazuri, iar în 2 din cazuri a fost necesară repetarea ei, datorită evoluţiei nefavorabile. Se poate remarca evoluţie favo-

Scanned with OKEN Scanner

rabilă în cazul NHS clasă II şi doar într-un singur caz de NHS clasă III, celelalte cazuri de NHS au evoluat cu persistenţa modificărilor urinare minime (proteinurie < 1 g%o ± hematurie).

Clasa IV de NHS a avut o evoluţie nefavorabilă atât pe termen scurt cât şi lung.

DISCUŢII

În lotul studiat majoritatea pacienţilor (71,8%) diagnosticaţi cu PHS au asociat la debut manifestări renale: HTA (43,6%), edeme, oligurie. Evoluţia lor a fost relativ favorabilă, dar aceşti pacienţi au fost urmăriţi pe o perioadă relativ scurtă de timp: media a fost de 34,22 luni, cu limite între câteva zile şi 124 de luni. Unii pacienţi nu s-au mai prezentat la control şi astfel evoluţia lor nu a putut fi apreciată. În literatură se citează necesitatea urmăririi evoluţiei pe o perioadă de cel puţin 10 ani (supravieţuirea renală la 10 ani a fost de 73%). Scharer et al. au efectuat un studiu cu privire la evoluţia la 20 de ani a unor copiii cu PHS şi s-a raportat că aceasta a fost nefavorabilă la unii dintre pacienţi cu boală moderată iniţial şi cu recuperare completă. Aceşti pacienţi, după 20 de ani de evoluţie, se aflau în diferite stadii de IRC (3,4). Acest model de evoluţie se regăseşte doar într-un singur caz din lotul nostru.

Un alt studiu realizat de un grup de finlandezi, pe un grup de 52 de pacienţi diagnosticaţi cu PHS şi investigaţi 24 de ani mai târziu, relevă că acei pacienţi fără modificări urinare în faza acută au avut o evoluţie, în general, benignă. De asemenea ei relatează că nu există o corelaţie între histologia iniţială şi evoluţia la distanţă. Acei pacienţi cu manifestare iniţială severă au avut un risc şi mai crescut de evoluţie nefavorabilă (5,6,7), ceea ce s-a confirmat şi pe lotul nostru.

Aceste rezultate au fost explicate prin continuarea depunerii în mezangiul glomerular de IgA, chiar dacă faza acută a fost depăşită. O altă explicaţie ar fi legată de susceptibilitatea lor genetică (8).

Din cei 23 de pacienţi (gradele I, II Meadow) care la debut au prezentat doar hematurie microscopică, respectiv proteinurie moderată ± hematurie, la 16 dintre ei s-a notat o evoluţie favorabilă pe termen scurt şi la 11 şi o evoluţie favorabilă pe termen lung. Pacienţii doar cu hematurie au prognostic benign, iar cei care au asociat şi proteinurie pot prezenta persistenţa anomaliilor urinare.

În ceea ce priveşte histologia renală , numeroasele studii efectuate relevă faptul că aceasta nu poate fi un factor predictiv pentru persistenţa sechelelor renale şi nici pentru viitoarele recăderi renale. Prezenţa semilunelor în procentaj crescut, a fibrozei interstiţiale şi extinderea depozitelor mezangiale sunt corelate cu risc crescut de IRC (9,10,11). În studiul nostru, prezenţa acestor modificări histologice a determinat evoluţie spre IRC stadiul IV.

Nu există tratament specific pentru NHS. Tipul de tratament aplicat în lotul nostru s-a demonstrat a nu avea un efect semnificativ asupra prognosticului de supravieţuire renală, dar corticoterapia s-a dovedit a avea efect benefic în unele cazuri.

CONCLUZII

1. Pacienţii încadraţi în gradele I şi II de afectare renală, conform clasificării Meadow, au avut o evoluţie favorabilă atât pe termen scurt cât şi pe termen lung, care diferă semnificativ statistic (p=0,0009) comparativ cu cea de la pacienţii cu gradele III, IV, V.
2. Histologia renală clasa IV a determinat evoluţia spre IRC, iar majoritatea cazurilor încadrate în clasa III au prezentat în timp doar modificări urinare minime.
3. Pacienţii cu PHS necesită o perioadă de urmărire de cel puţin 10 ani, iar cei cu manifestări de nefrită vor fi evaluaţi periodic pe tot parcursul vieţii.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Mills JA , Michel BA, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schonlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 1114-1121.
2. Meadow SR, Glasgow EF, White RHR. Henoch-Schonlein nephritis. *QJ Med* 1972 ; 41 : 241-258.
3. Scharer K, Kramar R, Querfeld U, Ruder H, Waldherr R, Schafer F. Clinical outcome of Henoch--Schonlein purpura nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1999 ; 13 : 816-823.
4. Goldenstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch--Schonlein nephritis. *Lancet* 1992 ; 339 : 280-282.
5. Ronkainen J, Nuntineu M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schonlein purpura : a retrospective cohort study. *Lancet* 2002 ; 360 : 666-670.
6. Mir S, Yavascan O, Mutlubas F, Yeniaty B, Sonmez F. Clinical outcome in children with Henoch-Schonlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 64-70.
7. Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, Lupo A, Schena FP. Long term prognosis of Henoch-Schonlein nephritis in adults and children. Italian Group of Renal Immunophatology Collaborative Study of Hench-Schonlein Purpura. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 2277-2283.
8. Jin DK, Kohsaka T, Koo JW, Ha IS, Cheong HI, Choi Y. Complement 4 locus II gene deletion and DQA1 *0301 gene Genetic risc factors for IgA nephropathy and Henoch-Schonlein nephritis. *Nephron* 1996 ; 73 (3) : 390-395.
9. Rieu P, Noel LH. Henoch-Schonlein nephritis in children and adults : Morphological features and clinicopathological correlations. *Ann Med Interne* 1999 ; 150 (2) : 151-159.
10. Kaka Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schonlein purpura : A multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 1755-1759.
11. Wyatt RJ, Hogg RJ. Evidence-bassed assessment of treatment options for children with IgA nephropathies. *Pediatr Neprol* 2001 ; 16 : 156-167.

NOUTĂŢI

CLOPIDOGRELUL ŞI INHIBITORII DE POMPĂ DE PROTONI

Clopidogrelul este un inhibitor al agregării plachetare utilizat frecvent în asociere cu aspirina la pacienţii cu infarct miocardic, însă are ca efecte adverse creşterea riscului de sângerare gastrointestinală ; în vederea reducerii acestui risc se pot asocia inhibitori de pompă de protoni (IPP). Există mai multe studii care au demonstrat că această asociere poate determina diminuarea efectului antiplachetar al Clopidogrelului, crescând riscul de evenimente trombotice. FDA (Food and Drug Administration) şi EMEA (European Medicine Agency) au tras un semnal de alarmă în privinţa acestei asocieri medicamentoase, recomandând utilizarea de IPP doar la pacienţii cu risc de sângerare gastrointestinală foarte crescut. Un studiu recent pare însă să contrazică aceste temeri. Studiul a inclus 56.406 pacienţi danezi, cu vârste peste 30 ani, internaţi pentru infarct miocardic acut. S-a urmărit rata de apariţie a unui eveniment trombotic (infarct de miocard, atac vascular cerebral), la 30 zile de la infarctul de miocard, pacienţii fiind apoi urmăriţi timp de 1 an. Din totalul pacienţilor 9137 (16,2%) au prezentat evenimente trombotice, 43,8% au primit tratament cu Clopidogrel şi la 27,3% s-a asociat IPP. Studiul a demonstrat că nu au existat diferenţe semnificativ statistice între cele doua loturi de pacienţi, rata de evenimemte trombotice fiind similară (p=0,72). Astfel rezultatele acestui studiu de cohortă demostrează că asocierea dintre Clopidogrel şi un IPP nu creşte suplimentar riscul de evenimente trombotice. (Charlot M, Ahlehoff O et al. Proton pump inhibitors after MI linked to increased risk for adverse cardiovascular outcomes. *Ann Intern Med* 2010 ; 153 (6) : 378-386).

Irina Gârleanu

Scanned with OKEN Scanner

UTILITATEA TESTULUI QUANTIFERON TB GOLD ÎN DIAGNOSTICUL MENINGITEI TUBERCULOASE LA COPIL

Olga Adriana Căliman-Sturdza[1], Doina Mihalache[2], Catalina Mihaela Luca[2], Cristina Petrovici[2], Carmen Mihaela Dorobăţ[2].

1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Spitalul Judeţean de Urgenţă "Sf. Ioan cel Nou" Suceava
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Clinica de Boli Infecţioase

THE UTILITY OF QUANTILFERON.TB GOLD IN CHILDREN TUBERCULOUS MENINGITIS DIAGNOSIS (Abstract): **Material and methods**: We performed QuantiFERON-TB Gold in Tube (QFT-G) in blood and CSF at 40 children who was diagnosed with TB meningitis and at 39 children with non TB meningitis, admitted between October 2006 and December 2009. **Results**: The CSF analyses were suggestive for TB at 27 patients and only 14 had positive culture. The sensitivity of QFT-G in CSF was 72.72% and 69.44% in blood; specificity 96.96% in CSF and 89.18% in blood; the positive predictive value was 96% in CSF and 86.2% in blood; negative predictive value was 78.04% in CSF and 75% in blood. The sensitivity of TST was 61.76% and specificity 82.05%. The sensitivity of the culture from CSF was only 35%. The sensitivity and specificity of QFT-G was higher than TST and culture and better in CSF than in blood. **Conclusions**: The determination of ă -interferon in serum and CSF is useful diagnostic marker of tuberculosis who could improve the management of TB meningitis. **Key words**: TUBERCULOSIS, MENINGITIS, INTERFERON GAMMA, BLOOD TEST, INTERFERON GAMMA, CHILD

Meningita tuberculoasă (TB) este o boală cu gravitate deosebită, impunând un diagnostic precoce şi o terapie etiologică şi patogenică promptă. În ciuda progreselor realizate în acumularea unor noi mijloace de diagnostic şi terapie patogenică, prognosticul rămâne, în multe cazuri. rezervat, decesul survenind la aproximativ 20-30% din bolnavi. Meningita TB este dificil de diagnosticat la copil datorită debutului adeseori atipic şi lipsei unor metode rapide şi sigure de diagnostic. Cultura pentru BK, considerată "standardul de aur", este pozitivă în LCR într-o proporţie de 12-30% din cazuri, iar rezultatele se obţin în 3-8 săptămâni (1, 2).

Apariţia testelor sangvine *in vitro* care măsoară cantitatea de interferon gamma eliberată de către limfocitele T sensibilizate, QuantiFERON TB Gold, pare a fi promiţătoare pentru diagnosticul precoce al meningitei TB. Performanţele testului la copii şi la pacienţii imunocompromişi nu au fost încă suficient clarificate. De asemenea, nu există încă studii extensive privind eficienţa executării testului din LCR. Scopul studiului a fost de a evalua contribuţia testului QuantiFERON TB Gold (QFT-G) în diagnosticul meningitei TB la copii (3,4,5).

MATERIAL ŞI METODE

Studiul se referă la 79 de copii internaţi, în perioada ianuarie 2006- decembrie 2009, în Secţia Boli Infecţioase Suceava şi în Clinica de Boli Infecţioase Iaşi. Lotul a fost împărţit în doua grupuri: primul a inclus

Scanned with OKEN Scanner

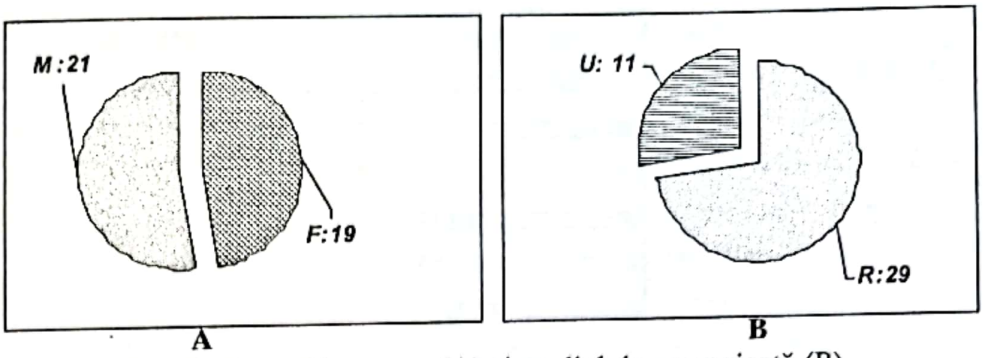


Fig. 1. Repartitia pe sex (A) şi mediul de proveniență (B)

40 de pacienţi diagnosticaţi cu meningita TB, iar al doilea grup martor alcătuit din 39 subiecţi (21- cu meningita virală; 12 – bacteriană; 1 cu toxoplasmoză cerebrală şi 5 fără inflamaţie a meningelui).

Investigaţiile au inclus: hemoleucograma, VSH, ureea, creatinina, glicemia, ionograma, ALAT; examenul LCR (aspect macroscopic, citologie, biochimie, microscopie directă, culturi pe mediul Lowenstein-Jensen); IDR cu 2 unităţi PPD; radiografia toracică; examenul CT cranio-cerebral şi al fundului de ochi; testul QuantiFERON TB Gold în sânge şi LCR, (test elaborat de compania Cellestis), pentru a doza cantitatea de interferon gamma în sângele integral proaspăt, heparinizat, după ce a fost incubat cu o mixtură de proteine sintetice, ESAT-6 şi CFP-10 (6).

Ultima generaţie a testului, QuantiFERON TB Gold in Tube, comportă trei vacutainere (un antigen TB, un control negativ şi unul pozitiv - mitogen). Dozarea interferonului gamma în LCR s-a efectuat folosind kitul QuantiFERON TB Gold cu pachete separate de antigene. După recoltare LCR-ul a fost transvazat într-un microtub uscat steril cu capac. Cu o pipetă sterilă s-a pus câte un ml LCR în minimum 2 godeuri ale unei plăci de culturi celulare pentru a se efectua cel puţin tandemul control negativ - ESAT; dacă a fost posibil s-a adăugat 1 ml şi pentru reacţia cu CFP-10. Deoarece imunocompetenţa pacienţilor a fost stabilită prin folosirea mitogenului în ser, acesta nu a mai fost folosit în cazul LCR-ului. Apoi se adaugă antigenele de stimulare (3 picături/ml), se agită 60 de secunde şi se incubează placa la 37°C. Citirea se face automat cu aparatul de tip ELISA pe baza unui software oferit de Cellestis, obţinând un răspuns calitativ de tip DA/NU. Rezultatele au fost formulate în termenii de negativ, pozitiv sau nedeterminat, considerând valoarea cutt-of de 0,35 UI/ml peste concentraţia controlului negativ.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. Structura lotului studiat. Lotul de studiu a inclus 40 de pacienţi diagnosticaţi cu meningită TB în perioada 2006-2009, iar cel martor, a cuprins 39 de subiecţi cu meningită non-TB sau fără inflamaţie în LCR, la care s-a efectuat testul QuantiFERON TBGold în sânge şi LCR. Vârsta medie a pacienţilor a fost de 8.85 ani, cu limite între 3 luni - 17 ani, iar raportul dintre sexe a fost, aproximativ, egal (M : F =21 : 19), cu diferenţe nesemnificative (p=0,05) pe medii cu creşteri în favoarea mediului urban (fig. 1); cei mai mulţi pacienţi s-au situat în grupul 5-14 ani (fig. 2).

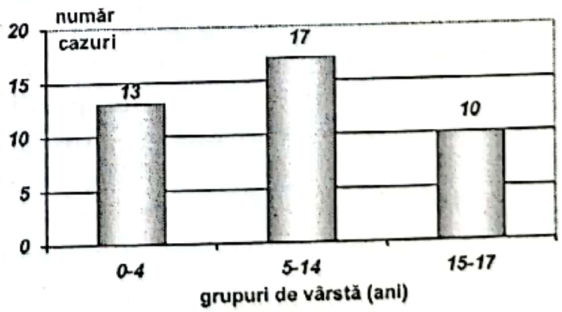


Fig. 2. Repartiţia pe grupuri de vârstă

Scanned with OKEN Scanner

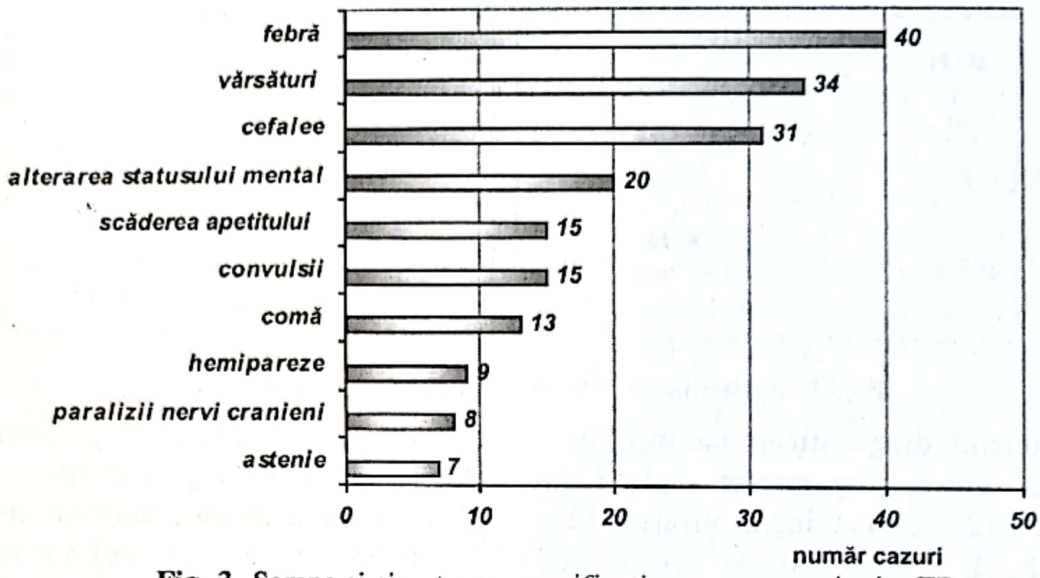


Fig. 3. Semne şi simptome semnificative pentru meningita TB

2. Datele clinice. S-a evidenţiat prezenţa unor semne şi simptome sugestive pentru meningita TB: sindrom febril şi subfebril prelungit (100%); sindrom meningean (77,5%); diminuarea apetitului (37,5%); sindrom encefalitic reprezentat de convulsii (37,5%), alterarea statusului mental, somnolenţă, agitaţie psihomotorie, confuzie (50%), comă (32,5%); paralizii de nervi cranieni (20%); hemipareze (22,5%) (fig. 3).

În unele cazuri simptomele de debut au dus la confuzii cu alte afecţiuni: 9 (22,5%) copii au prezentat tuse şi febră fiind trataţi pentru o afecţiune respiratorie, iar 7 (17,5%) au prezentat dureri abdominale, vărsături, febra, impunând diagnosticul diferenţial cu un abdomen acut chirurgical sau o boală diareica acută; 5 (12,5%) nu prezentau la internare semne de contractură meningeană, acestea fiind semnalate ulterior.

3. Datele epidemiologice. Din anamneza pacienţilor, a rezultat că 24,4% au avut un contact familial de TB şi întregul lot era vaccinat BCG. În ceea ce priveşte factorii favorizanţi s-a remarcat faptul că majoritatea pacienţilor (75,5%) proveneau din mediul rural, având condiţii socio-economice precare.

Din cei 40 de pacienţi cu meningită TB, 6 (15%) erau imunodeprimaţi: 5 cazuri infecţie HIV în stadiul de imunodepresie severă (limfocite CD_4 sub 200 celule/mm^3) şi unul cu leucemie acută limfatică, aflat sub chimioterapie citostatică.

3. Investigaţii paraclinice. Leucocitoza a fost prezentă la internare la 47,5% din cazuri 57,5% au avut un procent crescut de PMN şi 67,5%, VSH-ul a avut valori ridicate; radiografia toracică a fost sugestivă pentru TB pulmonară la 51,1% copii (5 cu formă miliară), 17 opacităţi lobare; o pleurezie TB); examenul CT cranio-cerebral a evidenţiat prezenta hidrocefaliei încă de la internare în 3 cazuri. IDR cu 2 unităţi PPD a fost efectuat la 85% din cei 40 de copii cu meningita TB, fiind excluşi cei şase pacienţi imunodeprimaţi. Citirea IDR-ului s-a efectuat la 72 de ore şi au fost consideraţi pozitivi pacienţii cu induraţie peste 10 mm. IDR a fost pozitiv în 21 (61,7%) de cazuri. În lotul martor non-TB, IDR-ul a fost efectuat la toţi subiecţii: 32 (82%) au fost negativi şi 7 pozitivi.

Examenul LCR: la 27 (60%) din pacienţi au predominat limfocitele în LCR; glicorahia a fost scăzută la 28 (62,2%), albuminorahia crescută la 35 (77,7%) şi clorurorahia scăzută la 19 (42,2%) subiecţi, aceste date indicând suspiciune de meningita TB (2,3). Examenul microscopic direct nu a evidenţiat prezenţa BAAR la nici unul din pacienţi, iar cultura LCR a evidenţiat

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

Rezultatele testului Quantil FERON TB Gold în ser

Rezultat	Meningita TB *		Martori non - TB	
	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
Pozitiv	25	62,5	4	10,25
Negativ	11	27,5	33	84,62
Nedeterminat	4	10	2	5,13
Total	**40**	**100**	**39**	**100**

* Pentru valorile mai mici de 10, proporţiile sunt orientative

TABELUL II

Rezultatul testului QuantiFERON TB Gold în LCR

Rezultat	Meningita TB *		Martori non - TB	
	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
Pozitiv	24	60	1	2,56
Negativ	9	22,5	32	82,05
Nedeterminat	7	17,5	6	15,39
Total	**40**	**100**	**39**	**100**

* Pentru valorile mai mici de 10, proporţiile sunt orientative

TABELUL III

Media variabilelor biochimice din LCR în funcţie de rezultatele testului QuantiFERON TB Gold

	QuantiFERON		Independent t test
	Pozitiv	negativ	
Albuminorahie(g/L)	2,13	1,83	t=-0,45, p=0,69
Glicorahie(g/L)	0,37	0,36	t=0,11, p=0,91
Clororahie(g/L)	6,90	6,79	t=-0,87, p=0,39

TABELUL IV

Aspecte comparative ale performanţelor testului QuantiFERON TB Gold, în ser şi LCR

	Comparaţie (%)	
	Ser	LCR
Sensibilitatea	69,44	72,72
Specificitatea	89,18	96,96
Predicţie pozitivă	86,20	96,00
Predicţie negativă	75,00	78,04

TABELUL V

Evaluări comparative privind sensibilitatea şi specificitatea metodelor utilizate în investigaţiile de laborator

Metode	Sensibilitatea	Specificitatea
Cultivare Lowenstein-Jensen	35,00	100,00
IDR 2 unităţi PPD	61,76	82,05
QFT – G ser	69,44	89,18
QFT – G LCR	72,72	96,96

prezenţa *Mycobacterium tuberculosis* în 14 (35%) cazuri. La un copil s-a izolat o tulpină cu rezistenţă la HIN. Intervalul mediu necesar cultivării *M. tuberculosis* a fost de 28,14 zile.

Rezultatele testului *QuantiFeronTB Gold* în ser şi LCR (tab. I, II, III) au evidenţiat diferenţe semnificative statistic ($p=0,05$) între constantele biochimice din LCR în funcţie de rezultatul testului QFT-G in LCR (tab. III). Performanţele testului QuantiFERON în sânge şi LCR sunt comparabile

Scanned with OKEN Scanner

cu cele semnalate şi în alte studii. S-a realizat şi o evaluare comparativă privind sensibilitatea si specificitatea diferitelor metode utilizate pentru diagnosticul meningitei TB (6, 7, 8) (Tab. IV, V)

CONCLUZII

Testul QuantiFERON TB.GOLD a permis, coroborat cu datele clinice, epidemiologice şi examenul LCR, un diagnostic rapid (în 48 de ore) a unui număr de 25 cazuri de meningită TB, 12 (48%) dintre ele fiind confirmate şi bacteriologic.

Sensibilitatea şi specificitatea testului QuantiFERON TBGOLD în LCR a fost superioară IDR la tuberculină fiind mai mari în LCR decât în sânge. Performanţele testului QuantiFERON TBGOLD au fost influenţate negativ de terapia antiTB anterioară testării.

Rezultatele negative sau nedeterminate ale QuantiFERON TBGOLD sunt mai frecvente la copiii mici şi în cazul unei reacţii inflamatorii reduse în LCR. Din cei 6 pacienţi imunodeprimaţi diagnosticaţi cu meningita TB, 4 au avut rezultate negative la QFT-G.

Deşi cultura pentru micobacterii rămâne „standardul de aur" în diagnosticul meningitei TB, noile teste imunologice bazate pe eliberarea interferonului gamma par a fi promiţătoare pentru managementul acestei boli, testul QuantiFERON TBGOLD fiind avantajos prin tehnica sa simplă, timpul scurt de realizare şi costurile medii. De aceea, se consideră că testul QuantiFERONTB Gold este o metodă rapidă de diagnostic al meningitei TB la copil, care ar putea îmbunătăţii prognosticul printr-o iniţiere precoce şi adecvată a terapiei TB.

BIBLIOGRAFIE

1. Doerr CA, Starke JR, Ong LT. Clinical and public health aspects of tuberculous meningitis in children. *J Pediatr* 1995; 127: 27-33.
2. Kumar R, Singh SN, Kohli N. A diagnostic rule for tuberculous meningitis. *Arch Dis Child* 1999; 81: 221-224.
3. Pai M, Riley LW, Colfford JM. Interferon gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a sistematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4 (12): 761-776.
4. Mazurek GH, Yereb J, Lobue P, et al. Guidline for using the Quantiferon-TB test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. MMWR Recom./Rep 2005; 54: 49-55.
5. Herrmann JL, Simonney N, Lagrange PH. Avantages et limites des tests sanguins in vitro lymfocites T/ interferon gamma comparativement au test intradermique a la tuberculine pour le diagnostic de la tuberculose. *Revue française d'allerg et d'immunol clin* 2006; 46: 543-7.
6. Bartelesi F, Vicidomini S, et al. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J* 2009; 33: 586-593.
7. Luca MC, Vâţă A, Miftode E. Diagnosticul precoce al meningitei tuberculoase. *Infectio.ro* 2008; 2: 28-32.
8. Diel R, Wrighton S, Zellweger JP. Cost-effectivenes of interferon-ă release assay testing for the treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J* 2007; 30: 321-332.

Scanned with OKEN Scanner

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 4

CHIST ARAHNOIDIAN ASOCIAT CU STENOZA PILORICĂ LA UN COPIL DE VÂRSTĂ MICĂ

Smaranda Diaconescu[1], Gabriela Păduraru[2], O. Bărbuţă[3], B. Vâscu[4], V.V. Lupu[1], M. Burlea[1], G. Aprodu[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Clinica a V-a Pediatrie-Gastroenterologie
3. Clinica de Chirurgie Pediatrică
Facultatea de Medicina Dentară
4. Disciplina de Cariologie
2. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi

ARACHNOID CYST ASSOCIATED WITH PYLORIC STENOSIS IN A YOUNG BOY (Abstract): An unusual association between an arachnoid cyst and a decompensated pyloric stenosis in a three years-old boy is presented. The little patient was admitted into hospital with haematemesis, melena, influenced generally condition and acute posthemorrhagic anaemia following aspirin intake for hypertermia. Specific intensive care was successful and the little patient was discharged but without an upper digestive endoscopy(parents refusal, technical reasons). After one week he returned with progressive worsening vomitings and an intracranial hypertension was suspected. CT documented an arachnoid cyst in the right middle cranial fossa and the patient is directed to the Neurosurgical Clinic where a cyst fenestration was done. Subsequent to operation the vomitings reinstaled with severe dehydration and an upper GI series showed a decompensated pyloric stenosis. He was operated on underwenting an antrectomy. Finally the child recovered with good short and long-term evolution. The coincidental presence of an intracranial congenital mass and a complicated aspirin-induced peptic ulcer in this young patient, misleaded us and in the lack of an early endoscopy an intempestive neurosurgical operation was initially done. **Key words**: ARACHNOID CYST, ASPIRIN, ULCER, PYLORIC STENOSIS, ENDOSCOPY

În practica pediatrică vărsăturile constituie un simptom frecvent întâlnit, atât în afecţiuni digestive cât şi extradigestive. Diagnosticul diferenţial al acestora este deseori dificil, mai ales în situaţii în care asocierea unor entităţi patologice are ca expresie clinică sindromul dispeptic. Masele cerebrale intra sau extraparenchimatoase pot avea drept consecinţă apariţia sindromului de hipertensiune intracraniană, semnalat la copii mici de cefalee şi vărsături alături de modificări ale fundului de ochi. Chisturile arahnoidiene sunt formaţiuni benigne care apar în axul cerebrospinal la nivelul arahnoidei şi care nu comunică cu sistemul ventricular. Ele reprezintă 1% din totalul maselor intracraniene iar marea majoritate sunt anomalii congenitale. În general leziunile devin simptomatice în prima copilărie astfel că între 60 şi 90% dintre pacienţi sunt copii (1). În marea majoritate a cazurilor diagnosticul este stabilit incidental în cursul unor investigaţii imagistice recomandate pentru alte afecţiuni. Ulcerul secundar la vârsta pediatrică poate apare în contextul administrării unei medicaţii cu efect gastrotoxic. Leziunea debutează în general printr-o complicaţie de tip hemoragie sau perforaţie dar se poate

Scanned with OKEN Scanner

manifesta şi prin sindrom funcţional digestiv ce asociază vărsături şi dureri abdominale (2). Prezentăm în continuare un caz de asociere între ulcer secundar la aspirina complicat cu stenoză pilorică şi chist arahnoidian temporal drept la un copil de 3 ani.

PREZENTAREA CAZULUI

Pacientul M.I. în vârstă de 3 ani de sex masculin, din mediul rural, normal dezvoltat staturo-ponderal (T=101 cm, G=17 kg) se internează în urgenţă în Secţia de Terapie Intensivă a Spitalului Clinic de Urgenţă pentru Copii „Sf. Maria" pentru hematemeză şi melenă apărute la 48 de ore dupa administrarea de către părinţi a unei jumătăţi de tabletă de aspirină în scop antitermic. La internare copilul prezenta stare generală influenţată, paloare, faringe intens congestiv, amigdale hipertrofice, tahicardie (AV=130/min), suflu sistolic gr. II/6 în toate focarele, epigastralgii intense, vărsături în zaţ de cafea, melenă. Investigaţiile paraclinice au relevat anemie posthemoragică acută (Hb cu valori ce au variat între 9,9 şi 6,5 mg/dL), leucocitoză cu neutrofilie (GA=15600/mm^3; PMN=79%), hipoglicemie (65 mg/dL), hiponatremie (128 mmol/L), hipopotasemie (2,8 mmol/L); uree cu valoare crescută (50 mg/dL), coagulograma normală (TQ=14,5 sec, APPT=36 sec, INR=1).

Radiografia toraco-abdominală a fost de asemenea normală. Sub tratament cu antiacide, antisecretorii i.v, hemostatice, transfuzii de masă eritrocitară, antibioterapie cu spectru larg pentru infecţia respiratorie intercurentă, starea generală se ameliorează, vărsăturile şi durerile epigastrice dispar, tranzitul intestinal se normalizează. Menţionăm că, deşi indicaţia ar fi fost certă, nu s-a efectuat endoscopie digestivă superioară datorita refuzului părinţilor şi unor motive tehnice. Pacientul se externează ameliorat recomandandu-i-se terapie marţială pentru corectarea anemiei dar revine peste o săptămână cu sindrom de deshidratare acută prin vărsături. Examenul clinic evidenţiază stare generală influenţată, scădere ponderală de 2 kg, G=15 kg, facies încercănat, paloare, semne de deshidratare şi vărsaturi incoercibile alimentare şi bilioase, lipsa tranzitului intestinal pentru materii fecale de 48 de ore, absenţa semnelor de iritaţie meningeană.

Paraclinic: anemie hipocromă microcitară (Hb=9,3 mg/dL, VEM=69 μ^3, MCHC = 28 g/dL, MCH=22 pg), leucocitoză cu neutrofilie (GA=17600/mm^3, PMN=81%), hipopotasemie (K=2,4 mmol/L), hiponatremie (Na=121 mmol/L), hipocloremie (Cl=90 mmol/L), alcaloză metabolică (RA= 30mEq/L).

Ecografia, radiografia abdominală pe gol şi examenul chirurgical infirmă un sindrom ocluziv.

Cu tot tratamentul energic de reechilibrare hidroelectrolitică şi acido-bazică vărsăturile alimentare şi bilioase persistă. Examenul neurologic şi fundul de ochi nu arată modificări patologice dar pentru a exclude un eventual sindrom de hipertensiune intracraniană se efectuează tomografie computerizată care evidenţiază un chist arahnoidian voluminos (4,5/4,5 cm) dez-

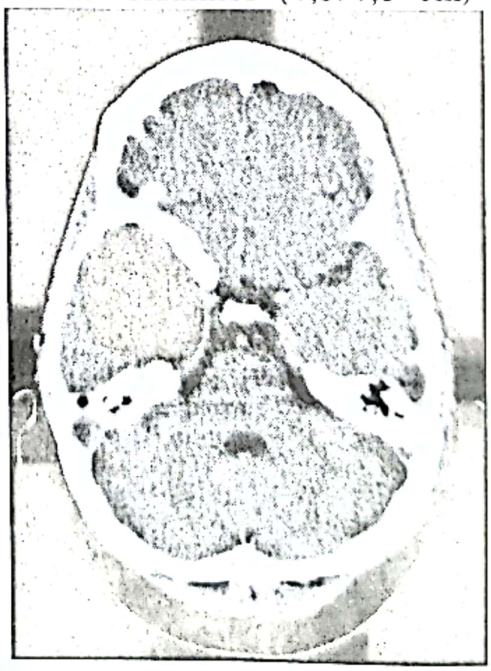


Fig. 1. CT craniocerebral (secţiune axială): chist arahnoidian drept (M.I, 3a)

Scanned with OKEN Scanner

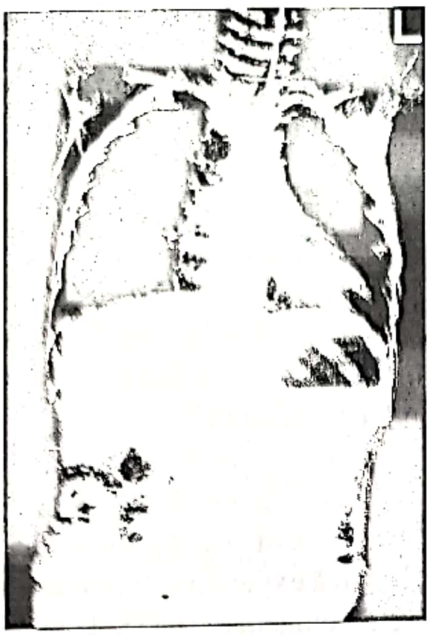


Fig. 2. Tranzit baritat : Stenoză pilorică (M.I, 3a)

voltat în valea sylviană şi temporo-polar drept, neînsoţit de hidrocefalie activă ; structurile liniei mediane în poziţie normală şi mega cisterna magna (fig. 1). Pacientul este transferat la Spitalul de Neurochirurgie Iaşi unde se practică intervenţia chirurgicală (fenestrarea chistului şi liza aderenţelor prin craniotomie frontotemporală dreaptă). Este readmis în serviciul nostru unde, după o evoluţie postoperatorie favorabilă de doar două zile, reapar vărsăturile incoercibile şi modificările hidroelectrolitice consecutive. Tranzitul baritat indică un aspect caracteristic de stenoză pilorică (fig. 2).

Laparotomia efectuată în Clinica de Chirurgie Pediatrică evidenţiază un stomac dilatat cu pilor de aspect pseudotumoral, mult mărit de volum, cu leziune ulceroasă şi edem important al mucoasei (fig. 3). Se practică rezecţia zonei (antrectomie) şi refacerea continuităţii digestive prin gastroduodenostomie Pean-Bilroth I. Examenul anatomopatologic al piesei de rezecţie confirmă diagnosticul de leziune ulceroasă. Ulterior, evoluţie favorabilă cu drenaj minim nazogastric şi abdominal, cu reluarea tranzitului pentru materii fecale şi gaze a patra zi postoperator când se suprimă şi drenurile. Externat a 7-a

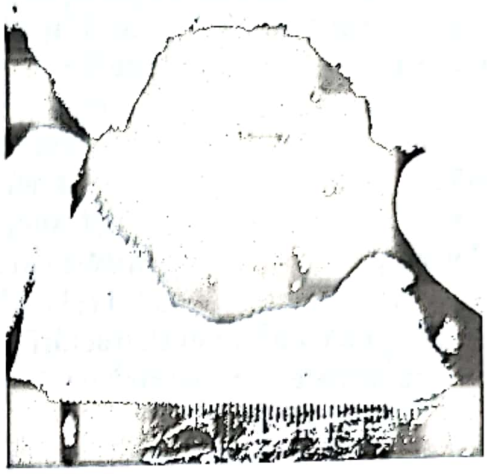


Fig. 3. Piesa operatorie

zi postoperator pacientul revine la control după 6 săptămâni, când se efectuează nou tranzit baritat ce indică un aspect normal ; controalele anuale ulterioare arată o evoluţie favorabilă cu curbă ponderală ascendentă şi parametri biologici în limite normale.

DISCUŢII

Descrise pentru prima data de Bright în 1831, chisturile arahnoidiene sunt leziuni congenitale sau pot apărea în asociere cu tumorile sau cu aderenţele determinate de meningite, hemoragii sau intervenţii chirurgicale (3). Cam 50-60% apar în fosa craniană mijlocie. Afecţiunea interesează mai frecvent sexul masculin (2-3/1) şi se localizează predominant pe partea stânga, leziunile bilaterale sau multiple fiind rar semnalate (1,3). Au fost raportate cazuri cu agregare familială, precum şi asocieri între chisturi arahnoidiene bilaterale la nivelul scizurii sylviene şi acidurie glutarică tip I, sindrom Marfan, neurofibromatoză sau boala rinichiului polichistic (4,5). Simptomatologia include cefalee, greţuri, vărsături, somnolenţă, întârziere în dezvoltarea psiho-motorie, semne de focar, convulsii ; chisturile supraselare mai pot avea ca expresie clinică hidrocefalia, pubertatea precoce, alterări ale acuităţii vizuale şi „head bobbing"

Scanned with OKEN Scanner

(mişcari de flexie şi extensie ale capului). Ultrasonografia este utilă în perioada fetală şi pe parcursul primului an de viaţă, fiind neinvazivă şi având un randament apreciabil în detectarea maselor intracraniene (1,3). Radiografia de craniu are o sensibilitate redusă; la copii poate arăta craniomegalie, mărirea fontanelei anterioare şi subţierea oaselor bolţii craniene, modificări care pot fi însă variante ale normalului (1,3). Tomografia computerizată relevă structuri unilaculare sau septate, cu margini nete, conţinut izodens cu LCR şi modificări minime ale ţesutului cerebral subiacent; rar apar calcificări. Utilizarea CT poate duce la erori de diagnostic, mai ales în cazul chisturilor hemoragice, al căror conţinut are o densitate diferită faţa de LCR. De asemenea, CT nu poate face diferenţierea faţă de chisturile epidermoide. Investigaţia imagistică de elecţie rămâne RMN care determină cu precizie locaţia, extinderea şi raportul cu ţesutul cerebral sau coloana vertebrală în cazul chisturilor spinale. Se poate practica RMN folosind secvenţa de difuzie si secvenţa FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery), dar cea mai sensibilă rămâne PC-RMN (cine phase-contrast magnetic resonance imaging) (6,7). Angiografia este rar practicată deoarece metodele non-invazive ca angio CT sau angio RMN au aceeaşi acurateţe diagnostică. În ceea ce priveşte tratamentul opiniile sunt împărţite între tendinţa de a trata doar chisturile clinic manifeste şi cea de a practica decompresia leziunilor asimptomatice pentru a evita viitoare complicaţii. Opţiunile terapeutice sunt controversate şi includ fenestrarea deschisă sau endoscopică, plasarea unui şunt chistoperitoneal sub ghidaj ultrasonografic sau aspiraţia stereotaxică. Reacumularea postoperatorie de lichid a fost descrisă în până la 25 % dintre cazuri (3,8).

Utilizarea aspirinei la copii este limitată în prezent la pacienţii cu reumatism articular acut, artrită reumatoidă juvenilă sau boala Kawasaki mai ales datorită riscului de apariţie a sindromului Reye dar şi al altor entităţi patologice ca ulcerele peptice secundare. Aspirina este formal contraindicată în combaterea febrei la vârsta pediatrică iar utilizarea pe scara largă a ibuprofenului în scop antitermic a facut ca acesta să devină principalul factor implicat în lezarea mucoasei gastroduodenale la copil (2). Efectele gastrotoxice ale AINS sunt atât directe cât şi sistemice (inhibarea sintezei de prostaglandine). Administrarea de AINS este urmată de apariţia unor hemoragii gastrice subepiteliale şi ulterior de apariţia eroziunilor mucoasei dacă expunerea continuă (9). AINS inhibă ciclooxigenaza COX-1 implicată în producerea prostaglandinelor cu efect protector care reglează integritatea mucoasei gastrice, homeostazia plachetară şi funcţia renală. Scăderea agregării plachetare şi prelungirea timpului de sângerare cresc riscul de hemoragie digestivă superioară. Aspirina şi cele mai multe AINS scad proprietăţile hidrofobe ale stratului de mucus, secreţia de bicarbonat şi sunt asociate cu efecte iritante topice (9,10). Ulcerul produs de aspirină debutează prin accident hemoragic la copiii mici iar localizarea este predominant gastrică. Arsenalul terapeutic include prostaglandinele de sinteză, inhibitorii H2 şi IPP. În general, are prognostic bun dar se descrie posibilitatea formării unui diafragm antral prepiloric într-un interval cuprins între o lună şi 2 ani (11).

În observaţia noastră, deşi elementul anamnestic şi simptomatologia clinică iniţială (hemoragia digestivă superioară) orientau către diagnosticul de ulcer secundar, neefectuarea în urgenţă a endoscopiei digestive superioare alături de evoluţia iniţial favorabilă sub tratament antisecretor au condus la ignorarea leziunii ulceroase care s-a complicat rapid cu o stenoză pilorică. În momentul reinternării ne-am aflat în faţa unui sindrom dispeptic cu semne de deshidratare

Scanned with OKEN Scanner

acută; aspectul vărsăturilor nefiind caracteristic s-a impus un diagnostic diferenţial al etiologiei acestora care a inclus şi sindromul de hipertensiune intracraniană. Coincidenţa asocierii cu leziunea malformativă a condus la intervenţia neurochirurgicală intempestivă, a carei indicaţie rămâne discutabilă având în vedere că evoluţia ulterioară şi evidenţierea prin tranzit baritat a stenozei pilorice au stabilit cauza reală a dispepsiei şi au dus la rezolvarea chirurgicală adecvată. Asocierea chistului cu mega cisterna magna şi evoluţia rapid stenozantă a ulcerului particularizează suplimentar acest caz de coexistenţă a patologiei tumorale intracraniene cu cea digestivă.

CONCLUZII

Cazul prezentat ilustrează posibilele consecinţe ale administrării intempestive de către aparţinători a unei medicaţii agresive pentru mucoasa gastroduodenală, a cărei utilizare la copil trebuie atent supravegheată. Considerăm că explorarea endoscopică se impune ca gest de primă-intenţie în hemoragiile gastrointestinale, imediat ce statusul bolnavului o permite. Nu în ultimul rând, originea extradigestivă a unui sindrom dispeptic va fi luată în discuţie după eliminarea sistematică a tuturor cauzelor digestive.

BIBLIOGRAFIE

1. Hughes G, Ugokwe K, Benzel EC. A review of spinal arachnoid cysts. *Cleve Clin J Med* 2008; 75 (4): 311-315.
2. Shinya I. Drug-induced bowel injury. In: Walker WA, Goulet OJ, Kleinman RE et al. Editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease.* Vth ed. Hamilton: BC Decker Inc, 2004, 148-156.
3. Nawaz Khan A, Turnbull I, Al-Okaili R et al. Arachnoid cyst imaging: Imaging. http//emedicine.medscape.com/article/336489. Updated: Sep 21, 2009
4. Füsun K, Berkan G, Muhteem A: Familial arachnoid cysts in association with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatrics* 2002; 110 (1): 13-19.
5. Martinez-Lage JF, Poza M, Rodrigue Zcosta T. Bilateral temporal arachnoid cysts in neurofibromatosis. *J Child Neurol*1993; 8 : 383–385.
6. Hu XY, Hu CH, Fang XM, Cui L, Zhang QH. Intraparenchymal epidermoid cysts in the brain: diagnostic value of MR diffusion-weighted imaging. *Clin Radiol* 2008; 63 (7): 813-818.
7. Algin O, Hakyemez B, Gokalp G, Korfali E, Parlak M. Phase-contrast cine MRI versus MR cisternography on the evaluation of the communication between intraventricular arachnoid cysts and neighbouring cerebrospinal fluid spaces. *Neuroradiol* 2009; 51 (5): 305-312.
8. Tsutsumi S, Kondo A, Yasumoto Y, Ito M. Asymptomatic huge congenital arachnoid cyst successfully treated by endoscopic surgery—case report. *Neurol Med Chir* 2008; 48 (9): 405-408.
9. Dubois RW, Melmed GY, Henning JM et al. Guidelines for the appropriate use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2-specific inhibitors, and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 19: 197-208.
10. Chan FK, Graham DY. Review article: prevention of nonsteroidal anti-inflammatory gastrointestinal complications—review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 19: 1051-1061.
11. Reveiz L, Guerrero-Lozano R, Camacho A et al. Stress ulcer, gastritis and gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill pediatric patients: a systematic review. *Ped Crit Care Med* 2010, 11: 124-132.

Scanned with OKEN Scanner

THE THREE-DIMENSIONAL ULTRASONOGRAPHY OF THE FETAL FACE – HISTORY AND PROGRESSES

C. Mărginean, Klara Brînzaniuc, Gh. Mühlfay, Karin Horvath, Oana Mărginean
University of Medicine and Pharmacy Târgu Mureş
School of Medicine

THE THREE-DIMENSIONAL ULTRASONOGRAPHY OF THE FETAL FACE – HISTORY AND PROGRESSES (Abstract): Fetal face was the main concern of researchers who developed three-dimensional ultrasound. 3-D ultrasound beginnings date back to 1973. Parallel concerns of researchers from different parts of the world have led to a constantly changing the equipment and software. 3-D images of the fetal face were obtained since 1986, but those that are available on the ultrasound devices sold today dates from 1992, and the 4D since 1996. Techniques such as volum rendering and multiplanar volume rendering, led to the development of 3D ultrasound. Late 2000 revealed study fetal face by multiplane three-dimensional ultrasound, through the acquisition of volume and its processing. Study of fetal profile by this method provides new data on the jaw, naso-maxillo-mandibular angle, even a diagram of the fetal profile or of dimensions of the fetal face or nasal bone length. Fetal profile analyzed by 16 parameters measured by 3D ultrasound, with the creation of a craniofacial index variable is useful in assessing normal and abnormal fetal face. Today, the bones of fetal face - nose, jaw, bone palace, those of the orbit, can be studied in dynamics, from 12-14 gestational weeks. The best ultrasound images can be obtained after 21 gestational weeks, when fetal size and its ratio with amniotic fluid are optimal for the acquisition of fetal volume. **Key words**: 3D ULTRASOUND, FETAL FACE, HISTORY

A 3D fetus visualization has always been a concern for many investigators, including Tom Brown in Glasgow at the beginning of 1970 who made a"multiplan" scanner, in 1973, working for Sonicaid Ltd. (1). Starting with achievements in ultrasonography and computerised technology, the possibility of three-dimensional visualization appeared, at the beginning of 1980.

Kazunori Baba from the Institute of medical electronics, The University of Tokio, Japan, was the first who had reported a 3D ultrasonography system in 1984 and managed to get 3D fetal images, processing the 2D images on a mini-computer in 1986 (2,3). In 1992 Baba published, in Japanese, the first book of ultrasonography in obstetrics and gynaecology, a book which also contained chapters about the 3D ultrasonography (1,4,5).

In 1990, another group from the University Columbia led by Donald King, described other approaches and algorithms for the 3D spatial registrations and the visualization of ultrasonographic position and orientation of the images forreall (1,6).

In 1992, the team from the National University Hospital Cheng Kung of Taiwan, Chinese Republic, reported a 3D visualization of the fetal face, cerebellum and the spine, using a Combison 330. In 1994, Olaf von Ramm, Stephen Smith and his team, made an improved scanner which ensured a good resolution, up to 20 cm. The team has developed a *"state of the art"* of ultrasonographic medical images, being able to process signals from multiple sections, forreal (1). On the market it has been available since 1997.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 1. Fetal face obtained through surface rendering technique, with further acquisition of the volume processed in the following images (21 weeks' pregnancy)

In 1993, Wilfried Feichtinger from the University of Vienna, presented images with 10 weeks embryoes using the 3D transvaginal transducer. Alfred Kratochwil continued to support the development of 3D technology, and after retiring he continued to teach 3D ultrasonography. The group Urlike Hamper presented images with different congenital malformations using a 3D prototype scanner (1). În 1996, The group Nelson and the one from the medical imagistics of the University Hospital of London published independent researches on fetal echocardiography in 4D (3D in movement) (7,8,9).

In 1995, Eberhart Merz from the centre of ultrasonic diagnosis and prenatal care of the Mainz University, Germany, proved the utility of multiplanar orthogonal images and also the surface visualization and the transparent ones, in the diagnosis and confirmation of the fetal surface and the skeletal abnormalities, for example the cleft lip or multiple complex malformations (1,4). He and his contributors reported a great

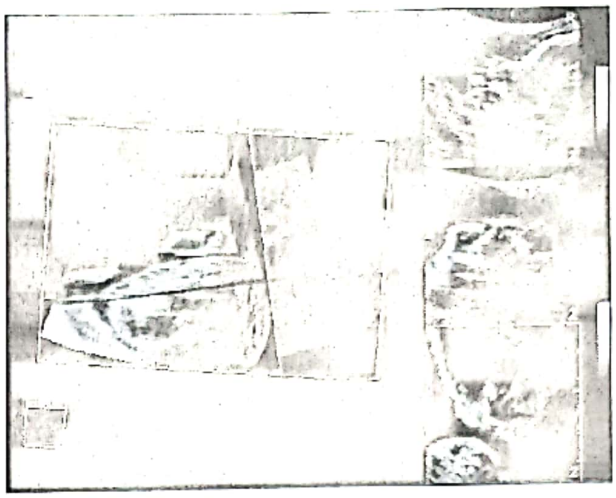


Fig. 2. The obtained and processed volume with the 3 slice technique. There can be seen the 3 orthogonal planes of the fetal face section, in the left side of the image

number of cases, more than 600, with fetal diagnosis using 3D ultrasonography. In 1993 his team made a diagnosis for facial abnormalities, using a 3D transvaginal scanning. The perception in 3D is done by the combination between deep shadows, a map of colours, the image texture and the combined volume of the rays track. The introduction of **multiplanar** reformatting has enabled the possibility of doing any section arbitrary chosen within the obtained data. In obstetrics this is important for measurements and the reconstruction of critical images (for example the visualization of the four rooms) or the orthogonal scanning of the face and soft palate. All these are dependent on the software' algorithms and the computer's power of processing, the most important of all the devices (1,4).

The volume rendering in medical Imagistics has its roots in the engineering computerized graphics, it has developed as a separate branch of the art, especially in literature computerized graphic before and independent of its application in medicine. One of the first pioneers in this field is Marc Levoy from the University of North Caroline (then at Stanford) (4).

The first English guide of 3D ultrasonography in obstetrics and gynaecology appea-

Scanned with OKEN Scanner

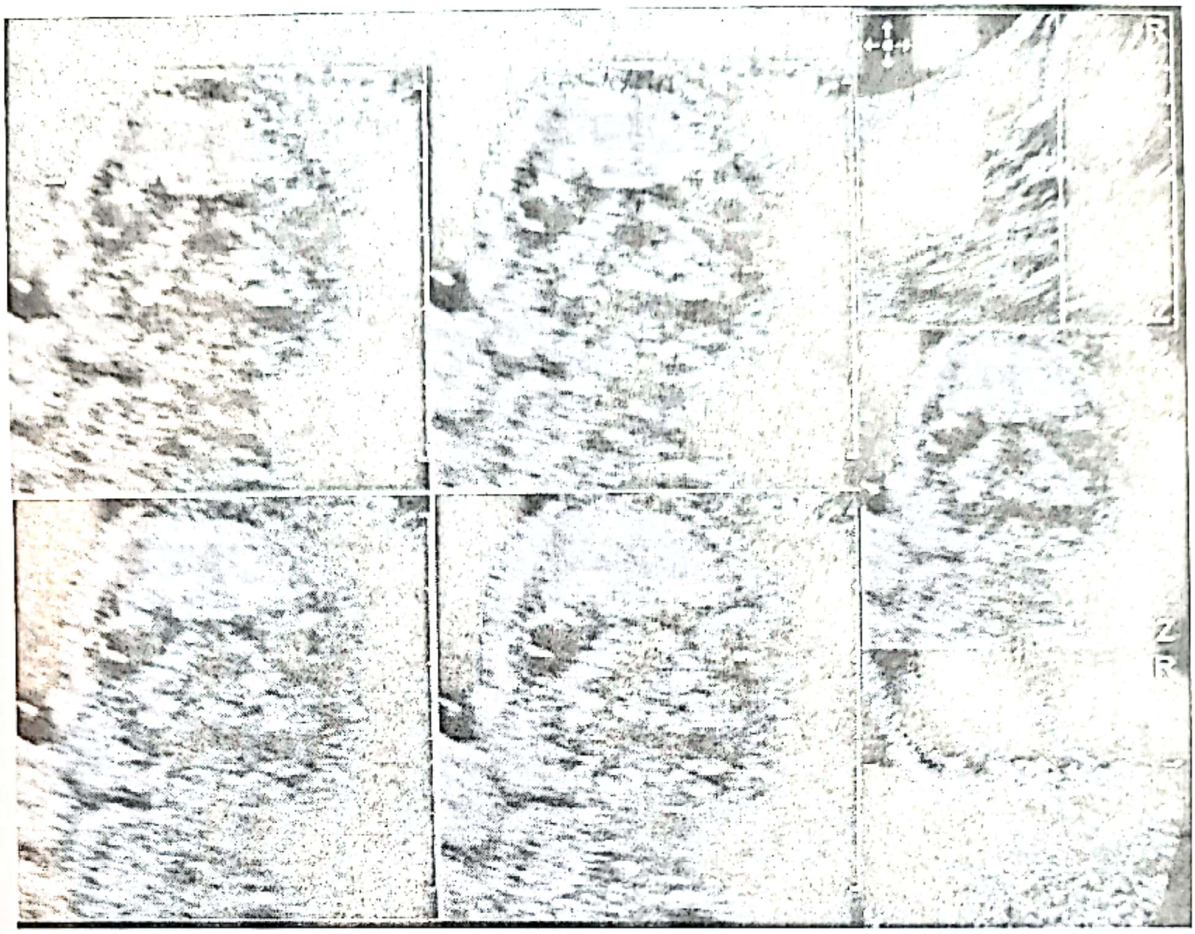


Fig. 3. In the fetus from the previous image, through multiplanar rendering technique, the coronal plane of the face making evident the bone structure of the face. Serial sections at 0,2 mm, having as starting point the base of the nasal bone. The fetal crystalline is seen in both eyeballs

red in 1996, edited by Kazunori Baba and Davor Jurkovic at the Royal University hospital in London. Eberhard Merz hosted the first World Congress of 3D ultrasonography in obstetrics and gynaecology in Mainz, 1997. Many topics of interest about 3D ultrasonography were discused. (1,7).

The important advantage of 3D ultrasonography over the conventional 2D, at the end of the millennium, is the ability to increase the mathernal-fetal relation, it improves the parents understanding of some fetal abnormalities, the recognition and clear confirmation of some abnormalities, for example the cleft lip, polydactyly, micrognatism, malformed ears, crooked legs, malformed spine and other "exterior" visible fetal abnormalities, as a consequence of the benefit brought by the interpretation made by rendering volumes and surfaces (1,9,10).

In an article, Asim Kurjak and his team concluded „Three-dimensional ultrasonography in the prenatal diagnosis: a luxury or a necessity?"

„The main advantage of three-dimensional ultrasonography in perinatal medicine and the prenatal diagnosis includes the scanning in coronal plane, it has improved the assessment of the complex anatomical structures, a surface analyse of the minor deffects, the volumetric measurement of the organs, the visualization of the fetal skeleton in a plastic way, the spatial presentation of the vasculary system and finally the volumes and scanned images storage. It is our definite opinion that the three-dimensional ultrasonography gained a valuable place in prenatal diagnosis, becoming a necessity for the modern centre of perinatal medicine....." (1,4,9,11)

Scanned with OKEN Scanner

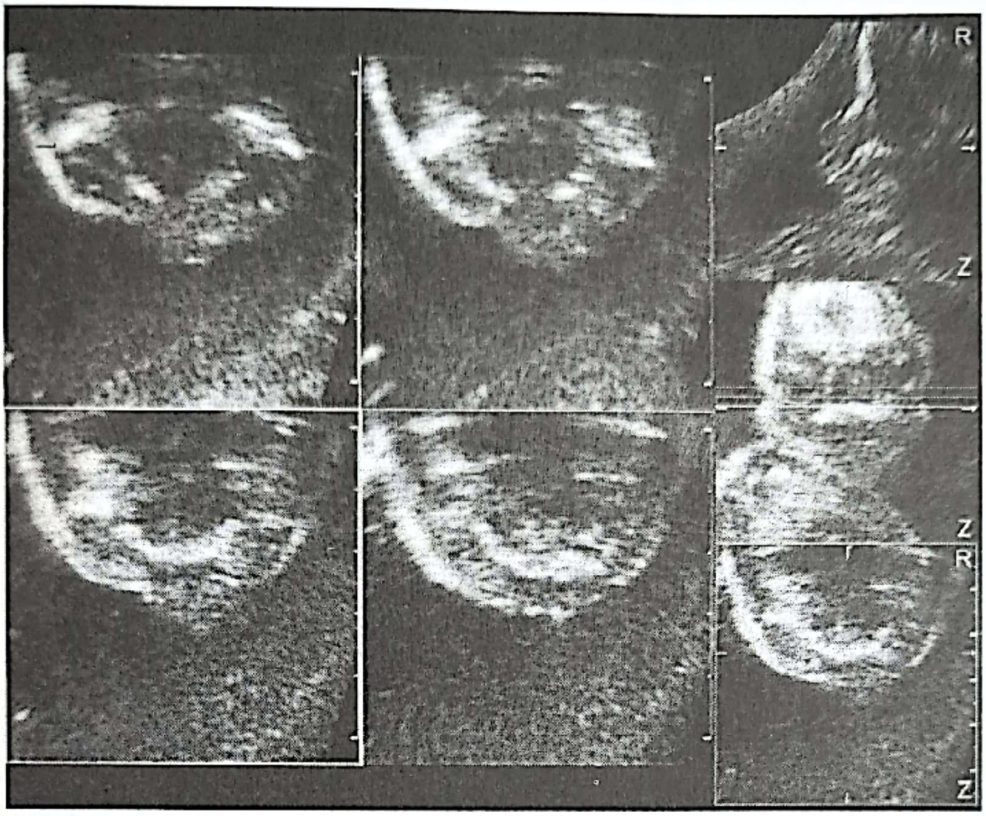


Fig. 4. Transversal sections from1 in 1 mm, through basic coronal plane, chosen in the prevoius diagram, this time with starting point from the palatine bone. It is noticed the rough palate, the orbits base and the malar bone

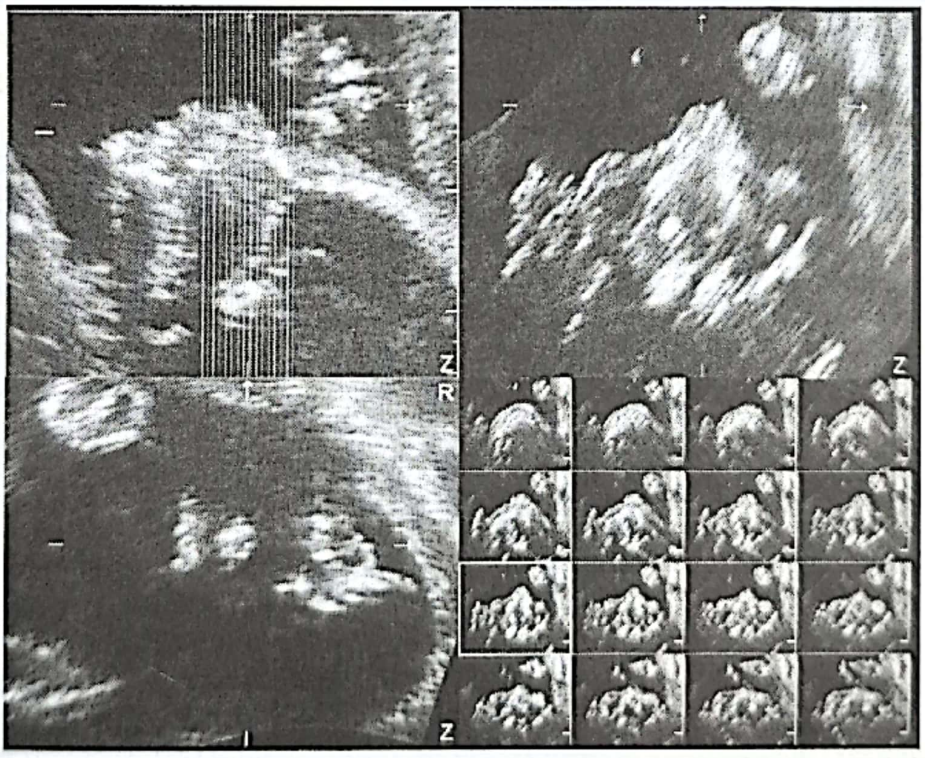


Fig. 5. Transversal sections through sagittal plane of the fetal face, at 1 mm distance. In the upper left part a nasal bone is seen, correspondent in the right corner with both bones in the transversal section. Bottom left to start the green sections, is on the nose, under which - to the left, it highlights the filter and the upper lip

Scanned with OKEN Scanner

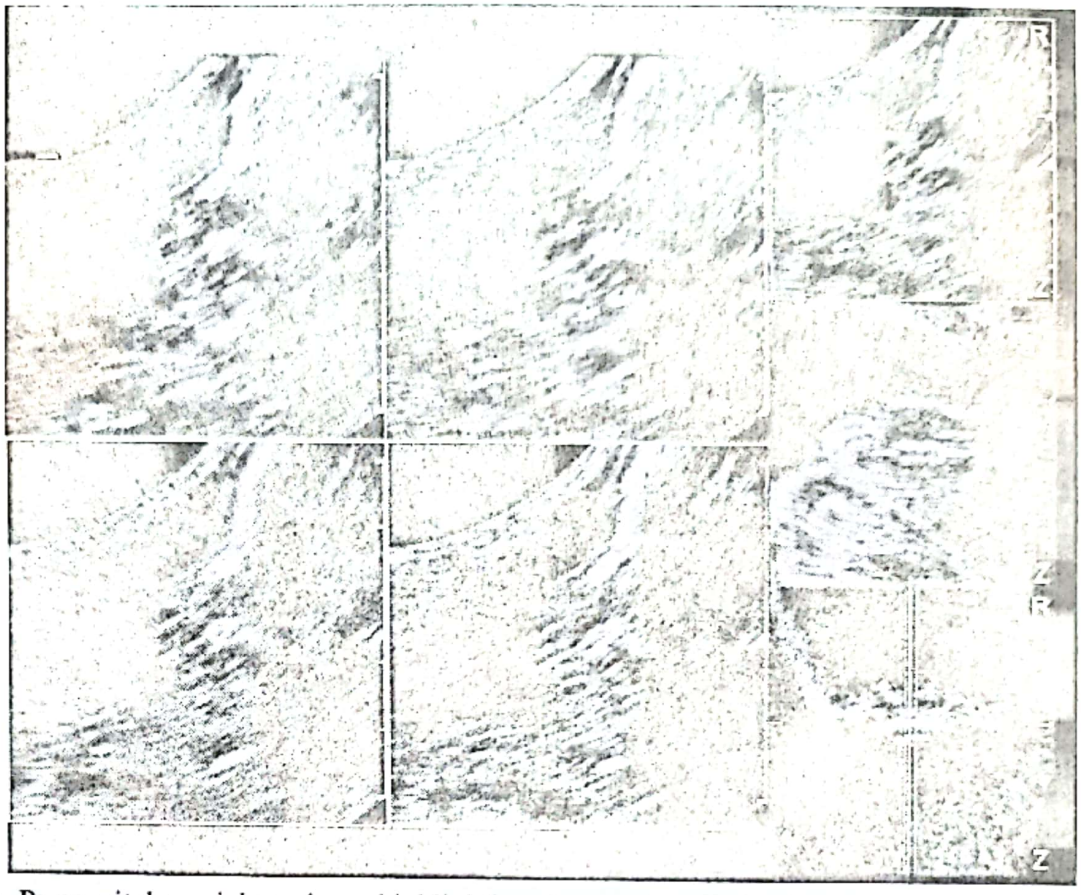


Fig. 6. Parasagitale serial sections, highlighting the nasal bone, the bone palate. On the right, the image from the middle represents the fetal chin, above which are distinguished the lips and the nasal cartilage with nostrils

Another possible benefit of 3D ultrasonography is represented by the possibility of documenting, data storage and communication and also the possibility of new research directions of the developing structures of the human embryo "in utero". Through a digital saving of the data, these can be transfered immediately for another interpretation or a second opinion.

Concerns for 2D ultrasonic study of the fetal face bones, with practical implications dates from the beginning of 2000 - Cicero and his contributors, when it has been noticed the relations between the absence of nasal bone and the trisomy 21 (12). Rotten and the contributors describe the main sections for the definition of normal face through 2D and 3D ultrasonography (13).

The end of 2000 has brought the study of the fetal face through multiplanar three-dimensional ultrasonography, through volume acquisition and its processing. The study of the fetal profile through this method brings new data about maxillary, mandible, naso-maxillo-mandibular angle (14,15). It has also been made a nomogram of the fetal profile sizes, ultrasonographically assessed according to the gestational age (16).

The fetal profile analyzed through 16 parameters measured by a 3D ultrasonography, with the composition of a variable craniofacial index, in *Roelfsema and* his contributors' opinion, it would be useful to estimate the normal and abnormal fetal face (17). Recently, Persico and his contributors have made a nomogram of the length of the nasal bone in fetuses with normal caryotype, at 16-24 gestational weeks, through three-dimensional ultrasonography (18).

The fetal face bones - nasal, maxillary, mandible, the bone palate, those of the orbits, can be studied in dynamic, starting with 12-14

Scanned with OKEN Scanner

gestational weeks. The best ultrasonographic images can be obtained after 21 gestational weeks, when the fetal size and the connection with the amniotic fluid are good for a volume acquisition, as for the 2D ultrasonography (fig. 1, 2, 3, 4, 5, 6).

AKNOWLEDGEMENTS

„This paper is partially supported by the Sectorial Operational Programme Human Resources Development, financed from the European Social Fund and by the Romanian Government under the contract number POSDRU/89/1.5/S/64153"

REFERENCES

1. Woo J. MD : A short history of the development of 3-D. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*,
2. Homles J. Diagnostic ultrasound during the early years of A.I.U.M. *J Clin Ultrasound* 1980 ; 8 : 299-308.
3. Eisenberg RL. *Radiology - An illustrated History.* Mosby Year Book, 1992.
4. Donald I. Sonar - the story of an experiment. *Ultrasound Med Biol* 1974 ; 1 : 109-117.
5. Kossoff G. An historical review of ultrasonic investigations at the National Acoustic Laboratories. *J Clin Ultrasound* 1975 ; 3 : 39-44.
6. White D, Clark G, Carson J, White E. *Ultrasound in Biomedicine - Cumulative Bibliography of the World Literature to 1978.* Pergamon Press, 1982.
7. Donald I. A new diagnostic scho-sounding technique in obstetrics and gynaecology. *Proc Roy Soc Med* 1962 ; 55 : 637-638.
8. Kurjak A, Hafner T, Kos M, Kupesic S, Stanojevic M. Three-dimensional sonography in prenatal diagnosis : a luxury or a necessity ? J Perinat Med 2000 ; 28 (2) : 194-209.
9. McNay MB, Fleming JE. Forty years of obstetric ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1999 ; 25 : 3-56.
10. Kurjak A. Ultrasound scanning - Prof. Ian Donald (1910-1987). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000 ; 90 (2) : 187-189.
11. Mizuno S. Ultrasonic diagnosis in Gynecology and Obstetrics. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1967 ; 19 (2) : 171-175.
12. Cicero S, Curcio P, Papagheorghiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11 – 14 weeks of gestation- an observational study. *Lancet* 2001 ; 358 : 1665-1667.
13. Rotten D, Levaillant JM. Two- and three-dimensional sonographic assessment of the fetal face. 1. A systematic analysis of the normal face. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 ; 23 : 224–231.
14. De Jong-Pleij EAP, Ribbert LSM, Tromp E, Bilardo CM. Three-dimensional multiplanar ultrasound is a valuable tool in the study of the fetal profile in the second trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010 ; 35 : 195–200.
15. Roelfsema NM, Hop WCJ, Wladimiroff JW. Three-dimensional sonographic determination of normal fetal mandibular and maxillary size during the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 ; 28 : 950–957.
16. Goldstein I, Tamir A, Weiner Z, Jakobi P. Dimensions of the fetal facial profile in normal pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010 ; 35 : 191–194.
17. Roelfsema NM, Hop WCJ, Van Adrichem LNA, Wladimiroff JW. Craniofacial variability index *in utero* : a three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007 ; 29 : 258–264.
18. Persico N, Molina F, Borenstein M, Azumendi G, Nicolaides KH. Nasal-bone lenght in euploid fetuses at 16-24 weeks' gestation by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010 ; 36 : 285–290.

Scanned with OKEN Scanner

ACTUALITĂŢI ÎN TRATAMENTUL MEDICAL AL ENDOMETRIOZEI

R. Socolov, Şt. Buţureanu, Demetra Socolov, Allia Sindilar
Universitatea de Medicina şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Departamentul de Obstetrică-Ginecologie

MEDICAL TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS. AN UPDATE (Abstract): Endometriosis is a major health problem, because of difficult diagnosis and limited therapies available. The surgical approach is done by very specialised surgeons, doing classical or laparoscopic ablative interventions. This article is an up-to date evaluation of medical treatment, reviewing the hormonal drugs (contraceptives, progestatives, GnRH analogues) and non-hormonal ones (anti-aromatase, anti-progestative, anti-tissular growth factors). The conclusion is that the medical treatment should be used in well selected cases, and adapted regimens, chossing among continuous contraceptives, intrauterine devices with levonorgestrel, or aromatase inhibitors. The main objective in this cases is rarely the complete cure, but more frquently optimal timing before surgery. **Key words**: ENDOMETRIOSIS, CONTRACEPTIVES, PROGESTATIVES, GNRH ANALOGUES

Endometrioza este definită ca implantarea de ţesut cu epiteliu glandular de tip endometrial şi celule stromale în afara cavităţii. Această localizare priveşte ovarele, peritoneul pelvin, şi trompele. În 75% din cazuri endometrioza externă afectează componente ale aparatului genital (uter, trompe, ovare, ligamentele largi, rotunde şi utero-sacrate). Restul de 25% din cazuri se referă la implicarea unor regiuni extragenitale intra şi extraperitoneale.

Această afecţiune reprezintă **o problemă majoră de sănătate** ea afectând circa 10-15% din femeile de vârstă reproductivă prin diversele sale manifestări (1). După Pauerstein, în fiecare an în SUA 4 femei din 1000 cu vârste de 15-64 ani sunt spitalizate pentru endometrioză.

CONDUITA CURATIVĂ MEDICAMENTOASĂ

Tratamentul endometriozei este în esenţă unul chirurgical, legat şi de diagnosticul afecţiunii, accesibil prin metoda endoscopică. Scopul acestui articol este de a revedea, pe baza dovezilor ştiinţifice existente, tratamentul medical.

Terapii neconvenţionale

O serie de abordări non-chirurgicale au fost enunţate în timp, având însă beneficii reduse sau chiar îndoielnice:

- Sarcina poate fi considerată ca un tratament hormonal natural, care ar determina clivajul mucoasei endometriale, inclusiv din focarele endometriozice
- aderenţele şi obstrucţiile endometriozice ale trompei pot fi desfăcute prin instilaţii utero-tubare, histerosalpingografie sau histeroscopie.
- Radioterapia- în scop de castrare- dar cu risc gebnetic, carcinogenic şi aderenţial semnificativ
- acupunctura, în şedinţe de 30 min, în puncte energetice specifice
- modificări ale regimului de viaţă: reducerea consumului de cafea, băuturi car-

Scanned with OKEN Scanner

bogazoase, ciocolată, ceai natural, zaharuri rafinate. Creşterea aportului de vegetale şi fructe, efortul fizic, înotul-ar fi factori protectivi.

- Radioterapia – în scop de castrare- dar cu risc genetic, carcinogenic şi aderenţial semnificativ
- Un studiu randomizat cu control (2) a arătat diminuarea dismenoreei şi hemoragiei, inclusiv în endometrioză de administrarea de vitamina E
- Electrostimularea, fizioterapia asociate cu acupunctura ar ameliora simptomele (mai ales durerea)- recom ESHRE guidelines 2008 categoria C (3)

Tratamente hormonale

Au fost propuse mai multe preparate cu componenţă sau efect hormonal :

- contraceptivele orale
- progesteronul, în formă clasică sau ca DIU
- antiprogestative
- modulatori ai receptorilor la progesteron
- danazol, antindrogenice
- analogi şi antagonişti de GnRH
- antiaromatazice
- agonişti de receptori beta de estradiol

a) Progestativele

Sunt printre cele mai frecvent utilizate medicamente în endometrioză.

Mecanismul de acţiune ar putea fi :

- decidualizarea endometrului, cu atrofie asociată
- efect anti ovulator dacă sunt administraţi în mod continuu, sau minim 20 zile/28, cu doze antigonadotrope
- contrabalansarea efectului promotor al factorilor de creştere determinat de estrogeni
- posibilă acţiune de inhibare a metalproteinazei matriciale endometriale, cu rol însemnat în timpul ciclului menstrual.

1) Acetat de medroxiprogesteron injectabil : meta-analiza Cochrane făcută de Prentice (4), arată, în puţinele studii cu control realizate, că există o eficienţă semnificativă pe durerile pelvine, lombare si legate de defecaţii ; efectele asupra infertilităţii par mai puţin importante.

2) Linestrenolul. Intr-un studiu complex făcut de Donnez (5) în care a utilizat linestrenol comparat cu alte regimuri (gestinone, danayol, buserelina spray sau implant) în endometrioze stadiu 3-4 postchirurgie, eficienţa a fost redusă, cu 80% leziuni încă active la 6 luni. Un studiu asemănător al lui Regidor (6) a arătat că tratamentul de primă intenţie rămâne cel cu antagonişti de GnRH, iar linestrenolul rămâne ca a doua opţiune, mai ales la tratamentele de lungă durată.

3) Didrogesteron (Duphaston). In aceeaşi meta-analiză Cochrane este citat un studiu în care utilizarea în faza luteală, după picul de LH, pe o durată lungă, a arătat un efect asupra durerii mai important doar la doze de 60 mg/zi, cu beneficii dipărute la un an de urmărire.

4) Acetatul de nomegestrol (Lutenyl) a fost analizat într-un studiu efectuat de Dorangeon (7) pe un număr mic de cazuri, iar rezultatele nu au părut semnificative statistic.

5) Acetatul de ciproteron (Androcur). Fedele a analizat într-un studiu mai vechi (8) comparativ un regim cu ciproteron acetat cu etinil estradiol (Diane 35 TM) faţă de danazol 600 mg/zi, 6 luni. Eficienţa asupra durerii a părut asemănătoare pentru cele două grupuri.

6) Utilizarea DIU cu levonorgestrel a făcut obiectul unui studiu al lui Vercellini (9), care a analizat efectul după tratament chirurgical asupra dismenoreei pe un lot cu DIU şi un lot cu placebo. La un an, dismenoreea apăruse într-un număr semnificativ mai mic la lotul cu DIU, iar autorii au concluzionat că inserţia imediat postchirurgicală a evitat recidiva dureroasă în o treime din cazuri. Un alt studiu (10) comparativ între eficienţa dispozitivului faţă de analogi de GnRH sugerează eficienţă asemănătoare asupra durerii, mai ales pentru stadiile mai

Scanned with OKEN Scanner

avansate de endometrioză. Aceleşi concluzii, de eficienţă pe durere în formele uşoare sau moderate, sunt citate de alţi autori. (11)

7) Modulatorii de receptori la progesteron (anti-progestative) se referă în principal la RU 486 (Mifegyne TM) şi Danazol. Dintre studiile existente asupra utilizării RU 486 în endometrioză, cel al lui Kettel (12) a arătat, pe un lot mic de 9 paciente, ameliorarea durerii pelvine, şi regresia focarelor în 55% din cazuri. Efectele secundare)menstre neregulate, sindrom de citoliză, hiperplaziile endometriale) limitează doza la 5 mg/zi, în timp ce autorii susţin că o doză eficace ar fi de peste 50 mg/zi.

b) Combinaţiile estro-progestative

Pornind de la constatarea că sarcina reduce simptomele şi limitează extensia endometriozei, a fost normal ca printre tratamentele hormonale încercate în endometrioză să se includă şi terapia estro-progestativă, datorită statusului pseudo-gestaţional indus de aceasta.

Mecanismul ar fi aşadar decidualizarea cu creşterea endometrului iniţial, iar ulterior o atrofie. Este vorba aşadar de activarea mecanismelor apoptozei pe care Meresman a demonstrat-o la o lună de la debutul tratamentului cu anticoncepţionale (13).

Literatura în acest domeniu nu este însă foarte vastă, şi meta-analiza efectuată de Moore şi colab pentru Cochrane database a găsit un singur studiu prospectiv randomizat controlat (14). Acest studiu a analizat tratamentul cu contraceptiv minidozat (20 gamma etinil estradiol) timp de 6 luni, comparat cu agonişti de GnRH, şi a constatat eficienţe asemănătoare asupra durerii şi dispareuniei, dar simptomatologia recidiva la 6 luni după întrerupere.

O variantă de terapie propusă mai recent este terapia cu contraceptive în regim continuu. Mahutte arată în studiul său o rată de satisfacţie a pacientelor sub tratament de 60-70%, asemănătoare cu alţi autori (15). Efectele secundare citate sunt prezente în 10% din cazuri: metroragii, senzaţie de balonare, greaţă, creşteri ponderale şi cefalee.

Recomandarea Colegiului American de Obstetrică Ginecologie (ACOG) în 2000 este că, faţă de abstinenţa terapeutică, tratamentul cu contraceptive este mai eficient în formele uşoare şi medii de endometrioză, fără a diferenţia între tipul ciclic şi cel continuu de administrare. In condiţiile lipsei de efect la 3 luni, recomandarea precizează necesitatea schimbării medicaţiei (16).

Agoniştii de GnRH

Efectul administrării agoniştilor de GnRH se exercită pe receptorul hipofizar pentru GnRH- cu iniţială creştere a eliberării de gonadotrofine, urmată apoi de o inhibiţie prelungită a secreţiei FSH şi LH, ca rezultat al desensibilizării celulelor gonadotrope la GnRH. Se vorbeşte de o castrare medicamentoasă reversibilă. Există diverse preparate disponibile, administrate pe cale subcutanata, intramusculara sau nazală: decapeptyl (Triptorelina), enantone (Leuprorelina), synarel (Nafarelina). Tratamentul uzual în endometrioză durează 6-12 luni, cu adăugarea din a 4a lună de "add-back therapy", reprezentat de estradiol şi progestativ.

Efectul agoniştilor a fost evaluat în numeroase studii, atât comparativ între ele, cât şi contra placebo, a danazolului etc.

Asupra infertilităţii, AFSSAPS citează 6 studii (17), în care tratamentul a durat 12--18 luni, fără diferenţe semnificative asupra numărului de sarcini obţinute faţă de pacientele cu abstinenţă terapeutică. Ca tratament preoperator, la czurile cu endometrioză cunoscută de stadiu 3-4, Audebert a arătat că scorul AFS s-a ameliorat semnificativ după 6 luni de tratament (18). Utilizarea postoperatorie pentru prevenirea recidivei a fost analizată de Busacca, într-un studiu randomizat cu control, la care concluzia a arătat că nu există un beneficiu clar al tratamentului postoperator cu leuproreline in administrare lunară (19).

Efectele adverse ale tratamentului cu

Scanned with OKEN Scanner

analogi de GnRH sunt:

- reacţii alergice, în general locale
- efecte de tip hipoestrogenie (bufee de căldură, cefalee, modificări de libido, dispareunie, instabilitate emoţională, astenie), chiar dacă necesită tratamente adjuvante, nu reprezintă motive de întrerupere a terapiei
- greaţă, vărsături, HTA, creştere ponderală, febră, anomalii de câmp vizual – rareori semnalate
- osteoporoza- pierderea de masă osoasă la 6 luni de tratament este de 10-25%, cu recuperare incompletă la oprirea terapiei

Rolul agoniştilor de GnRH în tratamentul infertilităţii şi pregătirea pentru FIV este disputat:

- Unii autori susţin o creştere de 4 ori a ratei sarcinilor obţinute prin FIV: (20, 21)
- Concluzii sunt discutabile din punct de vedere a metodologiei studiilor incluse în metaanaliză, a tipului de protocol asociat, a criteriilor de includere în studiu, a rezervei ovariene a pacientelor etc. (22)
- Alte studii susţin că endometrioza nu influenţează semnificativ succesul tehnicilor FIV (23)

Inhibitorii de aromatază

Celulele stromale endometriozice au o expresie excesivă a aromatazei P450, care converteşte sterozii C19 în estrogeni. Există autori care susţin că această anomalie se însoţeşte de un deficit de 17 steroid dehidrogenază, care inactivează estradiolul astfel rezultat, ceea ce favorizează suplimentar apariţia de implante endometriozice (24,25).

Preparatele de a treia generaţie a inhibitorilor de aromatază (anastrozol, letrozol) au o toleranţă bună. Anastrozolul (Arimidex) utilizat în cancerele de sân, a fost propus în studiul endometriozei de Ailawadji, timp de 6 luni, la paciente cu forme rezistente la tratamentul medico chirurgical. Scorul algic şi AFS a diminuat semnificativ la cele 10 paciente urmărite, dar bineînţeles că acest studiu trebuie extins în durată şi număr de paciente (26).

Antiinflamatoare nesteroidiene

Aceste medicamente sunt prescrise frecvent în dismenoree, iar cum multe cazuri sunt legate de endometrioză, a fost normal să fie evaluate în tratamentul acestei afecţiuni- în special al durerii.

Dintre preparatele recomandate de studiul AFSSAPS (17) citäm:

- derivaţii de acid aril-carboxilic: acid tiaprofenic (Surgam TM), Ibuprofene (Nurofen TM), Ketoprofen - cu cea mai mare eficienţă
- Diclofenac, care a ameliorat semnificativ în studii randomizate simptomele dureroase
- acid mefenamic (Ponstyl TM, Vidan TM) este de asemenea eficient pentru dismenoree

Concluzia articolului menţionat este că antiinflamatoarele nesteroidiene trebuie recomandate de primă intenţie în tratamentul dismenoreei şi durerii abdomino-pelvine din endometrioză.

Danazolul

Derivat de 17 etinil-testosteron, danazolul are efect antigonadotrop la nivel hipotalamo-hipofizar; de asemenea interferă cu mecanisme enzimatice ale steroidogeneză, crescând nivelul de testosteron plasmatic.

Efectul asupra durerii a fost demonstrat faţă de placebo, analogi de GnRH sau acetat de medroxiprogesteron. Sapte studii din literatură permit concluzia unei eficienţe asemănătoare cu analogii de GnRH, superioară celorlaltor terapii. Doza recomandată este 600-800 mg/zi, în medie 6 luni.

In privinţa numărului şi volumelor implantelor endometriozice, corelaţia între durerea ameliorată şi danazol nu a fost regăsită de unii autori. Deşi există o ameliorare a scorului AFS, eficienţa comparată cu analogii de GnRH este uşor mai mică.

Fertilitatea în urma tratamentului cu danazol nu a prezentat ameliorări semnificativ

Scanned with OKEN Scanner

diferite faţă de analogii de GnRH, coagularea chirurgicală, sau abstinenţa terapeutică.

Efectele secundare la dozele uzuale sunt semnificative. Este vorba mai ales de efecte androgenice: creştere ponderală, acnee, hirsutism, iritabilitate- în 12-28% cazuri, ca şi modificări ale metabolismului lipidic.

Alte direcţii de cercetare:

- Medicamente angiostatice, şi împotriva VEGF au arătat rezultate interesante experimentale, dar nu au fost studii umane (27).
- Unii autori susţin utilizarea modulatori selectivi de receptori progesteronici (28) – fără studii semnificative statistic: asoprisnil, CDB 4124 (proellex, progenta), PGL 4001 (ulipristal).

CONCLUZII

Tratamentul medical este încă subiect de cercetare şi nu există studii largi şi dovezi ştiinţifice care să confirme o terapie de elecţie. Nici terapia post-operatorie nu are un standard precis, iar situaţiile dificile (chist ovarian endometriozic bilateral la paciente cu infertilitate, endometrioza profundă extinsă la organe învecinate) nu au tratament de pregătire a intervenţiei chirurgicale cu scop curativ.

MULŢUMIRI

Acest articol este parte a cercetării efectuate în cadrul proiectului ID61/2007, finanţat de CNCSIS - cf contractului 343/1.10.2007.

BIBLIOGRAFIE

1. Nisolle M, Alvarez ML, Colombo M, Foidart JM. Pathogenese de l'endometriose. *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35: 898-903
2. Ziaei S, Zakeri M, Kazemnejad A. A randomised controlled trial of vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhoea. *BJOG* 2005; 112: 466-469
3. ESHRE interst group on endometriosis. The ESHRE guidelines on endometriosis 2008. Available at http: //guidelines.endometriosis.org/
4. Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and antiprogestagens for pain associated with endometriosis (Cochrane review). In: The Cochrane library Issue 1, 2004, Chichester UK: John Willey & Sons Ltd
5. Donnez J, Nisolle M, Clerckx F et al. Evaluation of preoperative use of danazol, gestrinone, lynestrenol, buserelin spray and buserelin implant in treatment of endometriosis associated infertility. *Prog Clin Biol Res* 1990; 323: 427-442
6. Regidor PA, Regidor M, Schmidt M, et al. Prospective randomized study comparing the GnRH agonist leuproreline acetate and the gestagen lznestrenol in the treatment of severe endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 202-209
7. Dorangeon P, Buvat-Herbaut M, Buvat J et al. Traitement de l'endometriose par acetat de nomegestrol. Resultats de deux essais preliminaires. *Gynecologie* 1993; 1: 139-143
8. Fedele L, Arcaini L, Bianchi S et al. Comparison of cyproterone acetate and danazol in the treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 1000-1004
9. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi I et al. Comparison of levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003; 80: 305-309
10. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS et al. Ranomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 1993-1998
11. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod* 2005; 20: 789-793.

Scanned with OKEN Scanner

12. Kettel LM, Murphz AA, Morales JJ et al. Treatment of endometriosis with the antiprogesterone mifepristone RU 486. *Fertil Steril* 1996; 65: 23-28
13. Meresman GF, Auge L, Baranao RI et al. Oral contraceptives supress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77: 1141-1147
14. Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. Cochrane review. The Cochrane Library issue 4, 2003, Clichester UK: John Willez & Sons Ltd.
15. Mahutte NG, Arici A. Medical management of endometriosis-associated pain. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2003; 30: 133-150
16. ACOG Practice Bulletin. Medical management of endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 71: 183-196
17. Groupe de travail AFSSAPS. Les traitements medicaentaux de l"endometriose genitale. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2007; 36: 201-234
18. Audebert A, Descamps P, Marret H, et al. Pre or postoperative medical treatment with nafarelin in stage 3-4 endometriosis: a French multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 79: 143-144
19. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S et al. Postoperative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage 3-4: a randomised controlled trial. *Human Reprod* 2001; 16: 2399-2402
20. Zikopoulos K, Kolibianakis EM, Devroey P. Ovarian stimulation for in vitro fertilization in patients with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 651-655.
21. Tavmergen E, Ulukus M, Goker EN. Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogues before IVF in women with endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 284-288
22. Somigliana E, Abbiati A, Daguati R, Giussy B, Vercellini P. Medical treatment prior to IVF in women with endometriosis. In: Rombauts L et al (eds). *Endometriosis* 1st ed, Blackwell Publishing Melbourne, 2008, 164-174
23. Bukulmez O, Yarali H, Gurgan T. The presence and extent of endometriosis do not effect clinical pregnancy and implantation rates in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96: 102-107.
24. Yeitoun KM, Bulun SE. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and therpeutic target. *Fertil Steril* 1999; 72: 961-969
25. Vignali M, Infantino M, Matrone R et al. Endometriosis: novel ethiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril* 2002; 78: 665-678
26. Ailawadji RK, Jobanputra S, Ktaria M et al. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil Steril* 2004; 81: 290-296
27. Ferrero S, Ragni N, Remorgida V. Antiangiogenic therapies in endometriosis. *Br J Pharmacol* 2006; 149: 133-135.
28. Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, Winkel C, Schubert G, Elger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev* 2005; 26: 423-438.

Scanned with OKEN Scanner

SINDROMUL OVARELOR POLICHISTICE – CONSIDERAŢII GENETICE

Gabriela Dumăchiţă-Şargu[1], Florentina Pricop[2]

1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Clinica a III-a Obstetrică-Ginecologie "Elena Doamna" Iaşi

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME – GENETIC CONSIDERATIONS (Abstract): The Polycystic Ovarian Syndrome is one of the most frequent of the endocrinopathies, affecting in average 8% of the woman's that are in to reproductive age. It was first described by Chereau and Rokitanski, further associated with the amenorrhea encountered in the Stein and Levanthal syndrome, exposed by the Irving F, Stein and Michael Leventhal, in 1935. In many aspects this is a systemic disease also interfering with the process of reproduction. The studies of the genetic factor implication, by relating with the specialty literature, converging with a series of hypotesys launch over the years, show a poligenic affliction or a combination of the environment with the genetics factors. Due to the fact that this syndrome is the most frequently encountered cause of infertility among women's, with a very complex etiopathogeny, the comprehension of it, is most important, because the Polycystic Ovarian Syndrome is a metabolic long term disorder. The study of the genetic act implications is a name part in prophylaxis of the appearance of this syndrome or its complications. **Key words**: POLYCYSTIC OVARY SYNDROME, GENETICS REVIEW, APOPTOSIS, FOLLICULOGENESIS, Bcl2, ETHYOPATHOGENY

Sindromul ovarelor polichistice (SOPC) este cunoscut ca fiind cea mai frecventă afecţiune a femeilor aflate la vârsta reproductivă.

Acest sindrom a fost descris prima data de Irving F. Stein şi Michel L. Leventhal, ambii ginecologi din Chicago, în anul 1935, asociat frecvent cu anovulaţie, ce include: amenoree, hirsutism şi ovare marite în volum (micropolichistice), obezitate (nemenţionată, deşi apare în 3 din cele 7 cazuri studiate) (1).

Până în 1935 s-au publicat puţine lucrări care tratează aceleaşi vechi subiecte.

În perioada 1945 – 1955 preocupările sunt orientate spre fundamentarea clinică, anatomică şi morfopatologică, iar din 1955 – 1965, lucrările pun în evidenţa aspectul hormonal, datorită posibilităţii dozărilor în urină şi apoi în sânge. Dupa 1965 cercetările hormonale, devin mai precise graţie dozărilor RIA, a prelevării din venele ovariene şi suprarenale, a sintezelor „in vitro" făcute pe fragmente de ovare polichistice cultivate în prezenţa unor precursori hormonali marcaţi.

SOPC fiind în multe aspecte o boală sistemică, interferă nu numai cu reproducerea, diagnosticul şi tratamentul fiind esenţiale pentru pacientă, nu doar pentru restabilirea fertilităţii ci şi pentru prevenirea complicaţiilor sistemice. Studiul etiopatogeniei SOPC arată probabil o afectare poligenică sau o combinaţie a factorilor genetici cu cei de mediu. Chiar dacă implicarea unor sisteme adiacente în dereglările funcţionale ovariene a fost suspectată încă de la începutul „istoriei" acestei afecţiuni, ultimii ani au fost extrem de prolifici în suportul

Scanned with OKEN Scanner

conceptului patogenic multifactorial.

Lucrarea de faţă prezintă o relatare şi o urmărire a diverselor implicaţii ale factorului genetic în etiopatogenia SOPC.

În literatura de specialitate studiile demonstrează incidenţa crescută a acestui sindrom la rudele de sex feminin ale femeilor afectate. În istoricul familial al pacientelor regăsim diabet zaharat tip II, obezitate, hipertensiune arterială, hipertrigliceridemie (componente ale sindromului X metabolic).

Mulţi autori susţin ipoteza că androgenii crescuţi pot avea ca rezultat expresia unor gene legate de apoptoză şi consecutiv expresia factorilor de creştere şi/sau a receptorilor factorilor de creştere.

SINDROMUL OVARELOR POLICHISTIC – IMPLICAŢII GENETICE ÎN ETIOPATOGENIE

Există mai multe ipoteze majore care caută să explice apariţia sindromului ovarelor polichistice, deşi adesea se pot împleti în realitate.

Studiile relatate în literatura de specialitate arată o răspândire familială, anormalităţile gonadale (atât la femei cât şi la bărbaţi) fiind corelate cu o expresie crescută a EGF şi TGF alfa până la 80% dintr-o familie (2). Tendinţa la alopecie precoce (ce apare în familiile femeilor cu SOPC) a fost descrisă pe linie paterna sau materna, cu o transmitere autosomal dominanta (3).

Sunt o mulţime de ipoteze care încearcă sa puna în evidenţă genele responsabile de apariţia sindromului (4).

Una dintre ipoteze arata ca sinteza crescută de androgeni, care apare în acest sindrom, s-ar datora unui complex citocrom P450 C17 cu activitate crescută a enzimelor steroidogenetice (dehidrogenaze sau enzime din grupul de oxidaze). Citocromul P450 este numele generic atribuit unei clase de enzime oxidative. Termenul de 450 este atribuit datorită absorţiei unui pigment (450) în cursul reducerii. In cursul steroidogenezei sunt implicate următoarele enzime P450: P450scc, P450c11, P450c17, P450arom. Steroidogeneza pe termen lung necesită transcripţie genetică şi sinteze proteice, în timp ce steroidogeneza pe termen scurt se produce independent de o nouă sinteză de ARN (5) .

Celulele tecale ovariene sunt caracterizate prin activitate steroidogenetică ca răspuns la hormonul luteinizant (LH), cu producere de precursori androgeni, prin activarea genelor responsabile de transcripţia P450scc, P450c17 şi a 3beta- hidroxisteroidogenazei (6). Aromatizarea androgenilor în estrogeni este o acţiune specifică celulelor granuloase ovariene, indusă de hormonul foliculostimulant (FSH) prin activarea genei P450arom.

Ar mai fi o altă ipoteză care consideră că există o deficienţă structurală de fond a ovarelor în aromatază, 17-hidroxilază şi 3-beta-hidroxisteroiddehidrogenază cu o sinteză ovariană scăzută de estrogeni şi o stimulare insuficientă a sintezei de gonadotrofine.

În cazul SOPC, absenţa ovulaţiei este asociată cu oprirea în creştere a foliculilor, la cca 10 mm diametru şi cu o producţie excesivă de androgeni de către celulele tecale ale foliculilor blocaţi. În termenii celor două celule (granuloasă şi tecală), degenerează compartimentul granulos, teaca rămânând să continue secreţia hormonală. Cauza primară (hipersecreţia de LH, de insulină sau o mutaţie a genei codante pentru enzima P450 care clivează lanţul de cholesterol), nu este cunoscută.

Foliculogeneza imperfectă poate fi datorată şi expresiei deficiente a factorului de diferenţiere a creşterii ovocitar (growth differentiation factor-9 - factor de creştere din familia TGFbeta. Inactivarea genei responsabile antrenează blocajul precoce al dezvoltării foliculare (7).

O ipoteza considera atrezia foliculară ca un proces apoptotic posibil în celulele granuloase ale foliculilor atretici, din cauza similarităţii morfologice între acestea şi celulele care suferă apoptoza (8).

Scanned with OKEN Scanner

Conceptul de moarte programată a celulelor, ca eveniment fiziologic a fost mai întâi analizat în ovar, în reglarea apoptozei având un rol important sistemul Fas (LH interferă cu acesta având efect antiapoptotic) (9).

Apoptoza trece prin etape distincte morfologic. Contrar necrozei sau morţii degenerative a celulelor, apoptoza este un mod controlat netoxic al morţii celulelor.

Ovarul, în timpul vieţii reproductive a femeii, suportă o remodelare extensivă şi există dovezi care sprijină rolul apoptozei ca mecanism de bază pentru menţinerea homeostaziei în ciclul ovarian.

Sunt cel puţin patru căi diferite prin care apoptoza poate afecta ovarul în SOPC :

1. rata crescută a apoptozei foliculilor poate avea ca rezultat atrezia foliculară crescută ;
2. apoptoza crescută a oocitelor poate avea ca rezultat o rată scăzută a ovulaţiei ;
3. apoptoza crescută a celulelor granuloasei foliculare poate exagera hiperandrogenismul, întrucât androgenii nu sunt convertiţi în estrogeni ;
4. atrezia foliculară totuşi, poate fi anormală în SOPC. Chisturile foliculare pot rezulta din atrezia atenuată în care programul normal al morţii celulare foliculare este atenuat (10).

Prelungirea intervalului de viaţă a foliculilor atretici poate duce la formarea de chisturi.

Genele reglează apoptoza, fie să promoveze, fie să prevină instalarea morţii programate a celulelor. Aceste gene pot fi activate de stimuli externi sau pot fi independente de factorii de mediu.

Foliculogeneza ovariană este caracterizată prin intense procese de proliferare, de diferenţiere celulară a celulelor granuloase în creştere (steroidogeneza) şi de asemenea şi de fenomene de moarte celulară programată în foliculii atretici. Inactivarea unor gene implicate în oricare din aceste procese duce la alterarea funcţiei ovariene. Astfel, inactivarea genei cyclinei D2 (Ccnd2) responsabilă în parte de proliferarea granuloasei, antrenează scăderea importantă a greutăţii ovarelor (11). Este deosebit de importantă observaţia că, în numeroase tumori ovariene, la femeie, au fost identificate niveluri crescute de mARN Ccnd2, care codează cyclina D2 (12).

O situaţie asemănătoare se produce şi prin inhibarea genei antiapoptotice Bcl2 (13). Ovarele cu această genă inhibată prezintă o diminuare cu 30% a numărului de foliculi primordiali (14).

Studiile în care s-a examinat apoptoza mediată de Fas 670 A/G în celulele granuloase şi cardiace umane au demonstrat că această genă joacă un rol important şi în patogeneza bolilor cardiace, asociate frecvent cu sindromul ovarelor polichistice (15).

Apoptoza alterată ar putea să contribuie şi la patogeneza tiroiditei, fie prin lezarea celulară iniţială care duce la răspuns imun, fie prin apoptoza mediată imun a celulelor foliculare tiroidiene care duce la hipotiroidism, un mare număr de femei cu SOPC prezentând o hipofuncţie tiroidiană (16). Hormonii tiroidieni, metabolismul lipidic şi nivelurile de insulină regleaza nivelurile serice ale leptinei – proteina obezităţii – care se găseşte în celulele granuloase prelevate din foliculii preovulatori şi acţionează pe căi autocrine şi paracrine, (implicată în reglarea greutăţii corporale, fiind cel mai bun marker pentru grăsimea totală din organism (17,18).

Mecanismul prin care hiperinsulinemia se asociază cu hiperandrogenismul este explicat printr-un defect în fosforilarea serinei lanţului beta al insulinei şi al enzimei P450c17 ovariană şi suprarenaliană. Fosforilarea serinei creşte, iar defosforilarea serinei descreşte activitatea enzimei 17, 20 liaza, implicată în producţia androgenilor (19,20). Astfel, fosforilarea serinei este un "buton de închidere (off)" pentru mecanismul de

Scanned with OKEN Scanner

transport al glucozei şi "buton de deschidere (on)" pentru producţia de androgeni.

Astfel, aceeaşi manifestare clinică poate apare în mai multe circumstanţe, printr-un defect al receptorilor de insulină sau afectare post receptor a funcţiei acestuia, având drept rezultat comun, fosforilarea crescută a insulinei (21).

Un procent de 40-50% dintre femeile cu SOPC şi obezitate vor dezvolta diabet zaharat sau toleranţă scăzută la glucoză până la vârsta de 30 ani. Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, nivele scăzute de HDL sunt factori majori de risc pentru boala coronariană, risc ce se amplifică pe măsură ce pacientele înaintează în vârstă. Sunt studii care arată concentraţii crescute în ser a IMA (ischaemia-modified albumin) la paciente cu SOPC, un marker ischemic nou în boala coronariană (22). Rezistenţa la insulină determină consecinţe pe termen lung cu apariţia diabetului zaharat, a tulburărilor cardiovasculare, cât şi a celor de fibrinoliză, a hiperuricemiei a relaţiei cu inflamaţia sistemică care sunt dezbătute în continuare. SOPC prin asocierea cu obezitate şi insulinorezistenţă este un factor de risc pentru apariţia steatozei hepatice nonalcoolice (NASH) care duce la ciroză, hipertensiune portală, insuficienţă hepatică şi carcinom hepatocelular (complicaţii pe termen lung). În serul pacientelor cu acest sindrom s-au detectat nivele crescute ale capsazei 3, marker apoptotic pentru NASH (23).

SOPC şi diabetul zaharat tip II sunt forme clinice ale aceleiaşi rezistenţă la insulină cu aspecte fenotipice diferite funcţie de localizarea ovariană sau pancreatică a unui defect genetic. Un defect ar putea fi alterarea proprietăţilor stoichiometrice ale complexului proteinkinază A (PKA) – lipază hormono-senzitivă (HSL), ceea ce duce la o lipoliză crescută indusă în celulele adipoase viscerale (defect primar de lipoliză).

Având în vedere asocierea SOPC cu un risc crescut de diabet zaharat tip II, s-a propus studierea unor defecte genetice comune cu acesta (24). Enzima Calpain-10 este o cistein protează care participă la secreţia şi acţiunea insulinei (25). Variaţii ale genei care codifică Calpain-10 se asociază cu diabetul zaharat tip II (26).

În literatura de specialitate sunt studii care arată transmiterea autozomal dominantă, incidenţa hirsutismului, a calviţiei premature la barbaţi şi a oligomenoreei fiind de două ori mai frecvente decât în populaţia generală, dar cu manifestare fenotipică variabilă (27,28). De asemenea legăturile directe între hiperandrogenie şi hiperinsulinism sugerează că efectul stimulator al insulinei asupra producţiei ovariene de androgeni este influenţată de o predispoziţie sau susceptibilitate genetică. In familiile femeilor cu anovulaţie, hiperandrogenism şi ovare polichistice se constată o incidenţă crescută a hiperinsulinismului la femei şi a calviţiei premature la bărbaţi. Studiile genetice, aflate încă la început, implică în această afectare locusurile genetice pentru insulină şi pentru P450scc, nu şi pentru P450c17alfa. Este necesară investigarea familială în acest sens şi avertizarea familiilor cu SOPC privind predispoziţia pentru aceste afecţiuni.

Se consideră că interacţiunea unei anormalităţi a insulinei cu o tulburare a sintezei ovariene de androgeni, poate explica modificările din sindrom. S-a descris o asociere a acestui sindrom şi un genotip anume VNTR (variable number of tandem repeats) de la nivelul cromozomului 11p15,5 implicat în expresia insulinei, astfel, o alterare moştenită în secreţia insulinei ar putea fi implicată în etiopatogenia SOPC. Pornind de la citP450c17alfa, implicat în mai multe lanţuri patogenice, s-a încercat identificarea unui posibil defect asociat, însă studiile au exclus existenţa unui defect la nivelul CYP 17. Se pare însă că un defect la nivelul CYP11A care codifică P450scc, ar constitui,

Scanned with OKEN Scanner

alături de polimorfismul VNTR, bazele genetice ale SOPC (29,30). De asemenea, în cazul obezităţii, a cărei prevalenţă în SOPC a fost estimată la 50%, se estimează un defect genetic de 25%, chiar de 30-35% în cazul obezităţii troncoabdominale (31). Puternica asociere familială sugerează existenţa unui factor genetic în determinismul sindromului sau măcar al unor componente ale sale, dar heterogenitatea manifestărilor clinice şi biochimice pledează pentru o asociere multigenică.

Prima semnalare a asocierii între intoleranţa la glucoză şi hiperandrogenie a fost făcută de Archand şi Thiers în 1921, referitor la femeile diabetice cu "barbă" (32). Astăzi, relaţia între rezistenţa la insulină şi sindromul ovarului polichistic este unanim recunoscută.

Determinismul genetic al hiperinsulinemiei şi hiperandrogenismul este rar (33). Sunt descrise trei cauze principale ale rezistenţei periferice la insulină. Asocierea rezistenţă periferică la insulină hiperandrogenism şi achantozis nigricans, cunoscută sub numele de "sindrom tip A", poate fi datorată unei mutaţii a genei receptorului pentru insulină, care antrenează scăderea numărului receptorilor în organele ţintă. Leproşonismul (S Donohue) este un sindrom foarte rar ce debutează intrauterin sau imediat postpartum, manifestat prin talie scăzută (defect al receptorilor de creştere), rezistenţa la insulină (mutaţia genei receptorilor insulinici), ovare polichistice, hiperandrogenism, achantozis nigricans şi dismorfisme faciale (lepreschaun=cuvânt din irlandeza veche care semnifică o zână miraculoasă care este întruchiparea unui om bătrân) (34). Sindromul "tip B" constă în prezenţa autoanticorpilor receptorilor pentru insulină. Un alt grup, cel mai larg îl constituie pacientele la care nu se constată, nici anomalii ale receptorilor pentru insulină, nici autoanticorpi antireceptori, dar care prezintă hiperandrogenism şi hiperinsulinemie. Mecanismul posibil constă într-o afectare funcţională a acţiunii receptorului după cuplarea cu insulina.

CONCLUZII

Genele care reglează apoptoza în celulele granuloase sunt activate de factorii externi sau pot fi independente de factorii de mediu, factorii apoptotici şi cei de supravieţuire aflându-se în echilibru instabil. Controlul acestora de către diverse gene (Bcl2 antiapoptotică, gena codantă a ciclinei D2, a enzimelor steroidogenetice, a fosforilării serinei lanţului beta a insulinei, a enzimei Calpain 10, a factorilor de creştere intraovarieni) este încă neelucidat. Cert este că mediul intracelular determină responsivitatea celulelor granuloase la FSH, influenţând apoptoza acestora.

Etiopatogenia sindromului ovarului polichistic este complexă şi obscură, deoarece sindromul nu reprezintă o singură boală. Se admite că anomaliile genetice sau de reglare a unor factori de creştere intraovarieni, pot interveni în producerea sindromului determinând un exces de androgeni produs de suprarenală sau ovar, o secreţie anormală de LH, anomalii enzimatice sau intraovariene în sinteza steroizilor ovarieni şi hiperinsulinism.

BIBLIOGRAFIE

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29 (1): 181-189.
2. Givens JR. Familial polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1988; 17 (4): 771-783.
3. Franks S, Gharani N, Waterworth D et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997; 12 (12): 2641-2648.

Scanned with OKEN Scanner

4. Lunde O, Magnus P, Sandvik L, Haglo S. Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 28 (1): 23-30.
5. Cernea N. *Ovarul - funcţii şi disfuncţii*. Craiova: Ed. Medicală Universitară, 2000.
6. Nestler JE, Jakubowici DJ. Decreases in ovarian cytocrome P450c17 alfa activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335 (9): 617-623.
7. Dong J, Albertini DF, Nishimori K, Kumar TR, Lu N, Matyuk MM. Growth diferentiation factor 9 is required during early ovarian folliculogenesis. *Nature* 1996; 383 (6600): 531-535.
8. Hsueh AJW, Billig H, Tsafriri A. Ovarian follicle atresia : a hormonally controlled apoptotic procese. *Endocr Rev* 1994; 15 (6): 707-724.
9. Slot KA, de Boer-Brouwer M, Houweling M et al. Luteinizing hormone inhibits Fas-induced apoptosis in ovarian surface epithelial cell lines. *J Endocrinol* 2006; 188 (2): 227-239.
10. Prapas N, Karkanaki A, Prapas I, Kalogiannidis I, Katsikis, Panidis D. Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Hipokratia* 2009; 13 (4): 216-223.
11. Sicinski P, Donaher JL, Geng Y et al. Cyclin D2 is an FSH-responsive gene involved in gonadal cell proliferation and oncogenesis. *Nature* 1996; 384 (6608): 470-474.
12. Das M, Djahanbakhch O, Hacihanefioglu B et al. Granulosa cell survival and proliferation are altered in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (3): 881–887.
13. Filali M, Frydman N, Belot MP et al. Oocyte in-vitro maturation: BCL2 mRNA content in cumulus cells reflects oocyte competency. *Reprod Biomed Online* 2009; 19 (4): 4309-4311.
14. Tilly JL, Tilly KI, Kenton ML, Johnson AL. Expression of members of the bcl-2 gene family in the immature rat ovary: equine chorionic gonadotropin-mediated inhibition of granulosa cell apoptosis is associated with decreased bax and constitutive bcl-2 and bcl-xlong messenger ribonucleic acid levels. *Endocrinol* 1995; 136 (1): 232–241.
15. Cetinkalp S, Erdogan M, Karadeniz M et al. The relationship of the Fas 670 A/G gene polymorphism with cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients. *Gynecol Endocrinol* 2009; 26 (2): 1-6.
16. Arscott P, Baker JR. Apoptosis and thyroidites. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 87 (3): 207-217.
17. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (6): 2548-2556.
18. Oksanen L, Tiitinen A, Kaprio J, Koistinen HA, Karonen SL, Kontula K. No evidence for mutations of the leptin or leptin receptor genes in women with polycystic ovary syndrome. *Mol Hum Reprod* 2000; 6 (10): 873–876.
19. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insuline receptor serine phosphorilation in cultured fibroblasts and skeletal muscle: a potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary sindrom. *J Clin Invest* 1995; 96 (2): 801-810.
20. Sorbara LR, Tang Z, Cama Z et al. Absence of insulin receptor gene mutations in three women with the polycystic ovary syndrom. *Metabolism* 1994; 43 (12): 1568-1574.
21. Talbot JA, Bricnell EJ, Rajkhowa M, Drook A, O'Rahilly S, Clayton RN. Molecular scanning of the insuline receptor gene women with polycystic ovarian syndrom. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (5): 1979-1983.
22. Guven S, Karahan SC, Bayram C, Ucar U, Ozeren M. Elevated concentrations of serum ischaemia-modified albumin in PCOS, a novel ischaemia marker of coronary artery disease. *Reprod Biomed Online* 2009; 19 (4): 493-500.
23. Tan S, Bechmann LP, Benson S et al. Apoptotic markers indicate nonalcoholic steatohepatitis in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (1): 343-348.
24. Ehrmann DA, Schwarz PEH, Hara M et al. Relationship of calpain-10 genotype to phenotypic features of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (4): 1669–1673.
25. Sreenan SK, Zhou YP, Otani K et al. Calpains play a role in insulin secretion and action. *Diabetes* 2001; 50 (9): 2013–2020.
26. Horikawa Y, Oda N, Cox NJ et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 2000; 26 (2): 163–175.
27. Cooper HE, Spellacy WN, Prem KA, Cohen WD. Hereditary factors in the Stein-Leventhal

Scanned with OKEN Scanner

syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 100 (3): 371–387.
28. Amato P, Simpson JL. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18 (5): 707–718.
29. Diamanti-Kandarakis E, Bartzis MI, Bergiele AT, Tsianateli TC, Kouli CR. Microsatellite polymorphism (tttta)n at -528 base pairs of gene CYP11á influences hyperandrogenemia in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73 (4): 735–741.
30. Jakubowski L. Genetic aspects of polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol* 2005; 56 (3): 285-293.
31. Techatraisak K, Conway GS, Rumsby G. Frequensy of polymorfism in the regulatory region of the 17 alfa-hidroxylase-17,20-lyase (CYP17) gene in hyperandrogenic states. *Clin Endocrinol* 1997; 46 (2): 131-133.
32. Thiers AC. Le virilisme pilaire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barbe). *Bull Acad Natl Med* 1921; 86 (2): 51-54.
33. Norman RJ, Mahberr S, Masters S. Ethnic differences in insulin and glucose response to glucose between white and indian women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63 (1): 58-62.
34. Reddy SSK, Kahn CR. Epidermal growth factor receptor defects in Leprechaunism: a multiple growth factor resistant syndrome. *J Clin Invest* 1989; 84 (5): 1569-1576.

NOUTĂŢI

ESCHERICHIA COLI O157: H7 UN PERICOL PENTRU CORD ŞI RINICHI

În primăvara anului 2000 reţeaua de alimentare cu apă din Walkerton, Ontario (Canada) a fost contaminată cu *E. coli* O157:H7 şi *Campylobacter spp.*, rezultând 2300 de gastro-enterite, peste 750 de consultaţii în urgenţă, 65 de spitalizări, 27 de sindroame hemolitice şi uremice şi 7 decese. În 2002 a fost iniţiat un studiu de cohortă prospectiv (Walkerton Health Study), pentru a determina efectele pe termen lung ale acestei contaminări. Din cei 2000 de subiecţi recrutaţi pentru studiu, 1067 (54%) au fost infectaţi cu *E. coli O157*: H7 şi *Campylobacter spp.*, 403 subiecţi (38%) prezentând o HTA pe parcursul supravegherii, faţă de 294 subiecţi (32%) necontaminaţi (Hazard Ratio HR=1,33, interval de încredere 95% II 95%: 1,14-1,54). Riscul de patologie cardiovasculară (infarct, AVC sau insuficienţă cardiacă congestivă) a fost şi el crescut pentru subiecţii contaminaţi (HR=2,13, II 95%: 1,03-4,43). Afectarea renală a fost confirmată prin dozarea microalbuminemiei (albumină /creatină > 2,0 mg/mmol pentru bărbaţi şi > 2,8 mg/mmol la femei) şi evaluarea filtrării glomerulare (> 60 ml/mim/1,73 m^2). Deşi doar 30 de subiecţi au prezentat modificarea simultană a ambilor parametri, aceştia au provenit în majoritate (22/8) din grupul subiecţilor infectaţi (HR3,41, II 95%: 1,51-7,71). Datele prezentului studiu impun o supraveghere atentă a pacienţilor care au prezentat în antecedente o gastroenterită acută simptomatică cu *E. coli O157*: H7, recomandându-se controlul anual al tensiunii arteriale şi o supraveghere atentă a funcţiei lor renale. Epidemiile cu *E. coli O157*: H7 sunt semnalate din ce în ce mai des în toată lumea: în SUA sunt semnalate anual 50000-120000 de gastroenterite acute şi 60 de decese. (Clark F et al. Long term risk for hypertension, renal impairement, and cardiovascular disease after gastroenteritis from drinking water contaminated with *E. coli O157*: H7: a prospective cohort study. *BMJ* 2010, 341: c6020).

Al.D. Ciochină

Scanned with OKEN Scanner

FUNGII CA AGENŢI ETIOLOGICI EMERGENŢI AI PNEUMONIEI ASOCIATĂ VENTILAŢIEI MECANICE POST-CHIRURGIE CARDIACĂ

Raluca Ioana Şerban[1], Maria Dan[2], Carmen Valentina Pânzaru[1,2], Diana Anghel [1,2], D. Dăscălescu [2], Liliana Ciucu[1,2], I. Şerban[3], G. Tinică[1,2]

Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi

Facultatea de Medicină

1. Disciplina de Chirurgie cardiovasculară

2. Institutul de boli cardiovasculare Iaşi

3. Casa de Asigurări de Sănătate Iaşi

FUNGI AS ETIOLOGIC EMERGENT AGENTS OF THE VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA AFTER CARDIAC SURGERY (Abstract): Evaluation of the fungal involvement in the etiology of ventilator-associated pneumonia (VAP) after cardiac surgery. The study had as target the patients diagnosed with VAP after cardiac surgery at the Institute of Cardiovascular Diseases in Iaşi, between April 2nd 2002 and December 31st 2009. **Material and method**: Our study included only cases with fungal etiology of VAP. We examined quantitatively the tracheal aspirates with cytology quality score Q = 2+: microscopy and cultivation. The isolates with clinical significance (= 10^6 UFC/mL significantly associated to inflammatory cells) were identified by standard methods or based on the API system (bioMérieux) and tested by the breakpoints method for susceptibility to antifungal agents. **Results**: Among the 2167 operated patients, 35 of them were diagnosed with VAP through the clinical pulmonary infection score = 6. Fungi caused 15 of 44 VAP episodes. With a frequency of 30.19%, fungi are on 2nd place within the etiologic agents of VAP after non-fermenting Gram-negative bacilli (45.28%). The fungi involved in VAP were: *Candida albicans* (16,97%), *Pneumocystis jirovecii* (3.77%), while *Candida glabrata*, *Candida sake*, *Candida krusei*, *Geotrichum capitatum* and *Cryptococcus humicola*, amounted 1.89% each. The widespread use of broad spectrum antibiotics led to the emergence of fungi as a common cause of ventilator-associated pneumonia. The involvement in the VAP etiology of *P. jirovecii*, an un-cultivable fungus with special sensitivity to antibiotics, requires a careful microscopy of specimens. **Key words**: ETIOLOGY, FUNGI, VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA, CARDIAC SURGERY

Pneumonia asociată ventilaţiei mecanice (PAV) este cea mai frecventă infecţie nosocomială din unitatea de terapie intensivă (UTI) post chirurgie cardiacă, cu mortalitate de 16-76% (1,2,3).

Agenţii etiologici comuni ai PAV sunt: *Pseudomonas* spp., stafilococi, *Enterobacteriaceae, Acinetobacter* spp., alte specii de bacili gram-negativi multirezistenţi la antibiotice, streptococi şi *Haemophylus* spp. Fungii sunt potenţiali agenţi patogeni ai PAV, dar nu au fost consideraţi comuni în contextul pneumoniei apărute pe perioada ventilaţiei mecanice (VM) (1,4).

Scopul acestui studiu a fost evaluarea implicării fungice în etiologia PAV la pacienţii din UTI post chirurgie cardiacă la Institutul de Boli Cardiovasculare din Iaşi (IBCVI).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I
Etiologia PAV în perioada 02.04.2002 - 31.12.2009

Microorganisme	Număr	%
Pseudomonas aeruginosa	10	18,87
Acinetobacter baumannii	9	16,97
Candida albicans	9	16,97
Stenotrophomonas maltophilia	5	9,44
Corynebacterium striatum/amycolatum	3	5,66
Escherichia coli	3	5,66
Klebsiella pneumoniae	3	5,66
Pneumocystis jirovecii	2	3,77
Staphylococcus aureus	2	3,77
Candida glabrata	1	1,89
Candida krusei	1	1,89
Candida sake	1	1,89
Corynebacterium jeikeium	1	1,89
Cryptococcus humicola	1	1,89
Enterobacter aerogenes	1	1,89
Geotrichum capitatum	1	1,89
Total	53	100

MATERIAL ŞI METODĂ

Am analizat retrospectiv pacienţii diagnosticaţi cu PAV în UTI aferentă secţiei de chirurgie cardiovasculară (CCV) la IBCVI în perioada 02.04.2002-31.12.2009. Eligibili au fost pacienţii operaţi pe cord sau vasele mari, cu vârsta ≥ 14 ani, cu VM ≥ 48 ore şi PAV cu etiologie fungică. Această unitate are 12 paturi cu un rulaj mediu anual de 53,95 pacienţi per pat. Studiul a fost aprobat de Comisia de Etică a IBCVI.

Exsudatele căilor respiratorii inferioare au fost prelevate cu ajutorul unei sonde de aspiraţie (lungimea = 50 cm, mărimea 14 Fr) introdusă prin tubul endotraheal, iar secreţiile au fost aspirate fără instilare de soluţie salină. Aspiratele traheale cu scorul citologic de calitate Q ≥ 2+ le-am examinat cantitativ prin citobacterioscopie (frotiuri colorate Gram, eventual Giemsa) şi izolare prin epuizarea diluţiilor 10^{-2} şi 10^{-3} pe medii agarizate (geloză-sânge, agar Mac Conkey, agar Sabouraud cu cloramfenicol) (5). Incubarea a fost aerobă cu citirea culturilor la 24, 48 ore, iar pentru fungi până la 7 zile. Am identificat izolatele prin metode standard şi sistemul automat API pe galerii ID32 C (bioMérieux) şi le-am testat sensibilitatea la antifungice prin metoda punctelor de ruptură pe galerii ATB Fungus 3 (mini API - bioMérieux).

DEFINIŢII

Pneumonia asociată VM a fost diagnosticată prin scorul clinic de infecţiozitate pulmonară (SCIP) ≥ 6. Calcularea acestui scor include 7 variabile: temperatura (≥ 38,5°C/< 36°C), numărul de leucocite (< 4000/> 11000 leucocite/mmc), oxigenarea pulmonară apreciată prin raportul dintre presiunea parţială a oxigenului arterial şi fracţia inspiratorie a oxigenului (PaO2/FiO2), aspectul şi progresia infiltratului pulmonar pe radiografia toracică (Rx), aspectul şi cultura aspiratului traheal (6). Prezenţa unui infiltrat pulmonar nou şi/sau progresiv pe Rx a fost obligatorie (7). PAV este clasificată *precoce* sau *tardivă* în raport cu debutul, = 4, respectiv > 4 zile de VM (1).

Traheobronşita asociată VM (TAV) a fost definită de absenţa leziunilor evolutive de pneumonie pe Rx în prezenţa aspiratelor traheale purulente, febrei şi leucocitozei (7).

Scanned with OKEN Scanner

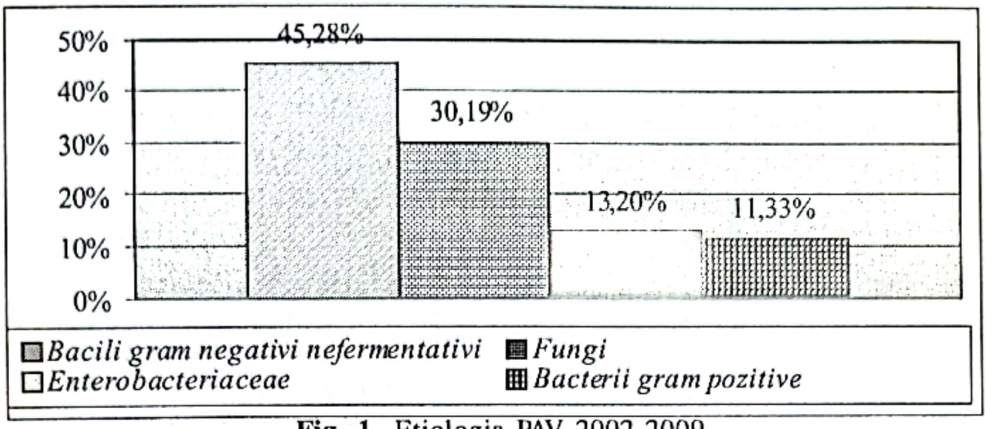


Fig. 1. Etiologia PAV 2002-2009

Cazurile de PAV sau TAV au fost confirmate microbiologic (5) când: fungii izolaţi în cantităţi ≥ 10^6 UFC/mL s-au regăsit semnificativ asociaţi celulelor inflamatorii pe frotiul Gram din aspiratul traheal; acelaşi izolat din aspiratul traheal a fost regăsit şi în hemocultură; chişti şi/sau forme trofice ale *Pneumocystis jirovecii* (fung necultivabil) au fost observaţi pe frotiurile colorate Giemsa ale aspiratelor traheale (5).

Colonizarea tractusului respirator inferior: prezenţa unui microorganism în cultura aspiratului traheal în absenţa semnelor clinice de infecţie a tractusului respirator inferior şi asociaţiei semnificative cu celulele inflamatorii (5).

Doze zilnice prescrise (DZP) reprezintă frecvenţa cumulată a dozelor zilnice de agenţi antimicrobieni prescrişi după natura acestora.

Un episod de PAV reprezintă debutul unei pneumonii urmat sau nu de vindecare clinică şi microbiologică la un pacient intubat ≥ 48 de ore.

Ventilaţia mecanică prelungită este VM cu o durată mai mare de 48 de ore la un pacient intubat (1).

REZULTATE

Pe parcursul celor 7 ani de studiu au fost operaţi 2167 pacienţi. Postoperator, 40 au fost suspectaţi de PAV: 35 confirmaţi cu PAV, iar 5 cu TAV. Cei 35 de pacienţi au avut 44 episoade de PAV în care au fost implicate 53 de microorganisme (tab. I). Toţi pacienţii au avut VM prelungită.

Cinsprezece pacienţi (42,86%) din 35 au avut 15 episoade de PAV cu fungi, care au fost: monomicrobiene 10 (66,67%), posibil mixte 5 (33,33%). Acestea au fost asocieri ale fungilor cu o bacterie (*C. albicans* cu *A. baumannii*, cu *E. aerogenes* sau cu *C. striatum/amycolatum*; *C. glabrata* cu *E. coli*) sau cu alt fung (*P. jirovecii* cu *C. krusei*). Ca debut, cele 15 episoade de PAV au fost: 7 precoce (46,67%) şi 8 tardive (53,33%).

Din 15 pacienţi 10 (66,67%) au avut mai mult de 60 de ani. Dintre comorbidităţi, insuficienţa cardiacă (IC) definită prin criteriile *New York Heart Association* (NYHA) şi clasificată în 4 grade (I, II, III şi IV) a fost prezentă la toţi (33,33% – II; 46,67% – III; 20% – IV). Diabet zaharat (DZ) au avut 4 (26,67%), iar 3 (20%) au prezentat boli pulmonare cronice. Intervenţia s-a efectuat cu utilizarea circulaţiei extracorporeale (CEC) la 14 (93,34%) din cei 15 pacienţi. Apariţia PAV a fost precedată în 5 cazuri (33,33%) de: colonizare 1 (6,66%) şi traheobronşită 4 (26,67%). Hemoculturi pozitive cu acelaşi fung izolat din aspiratul traheal au avut 2 (13,34%) dintre pacienţi.

Cei 15 pacienţi au primit antibiotice (214 DZP): preoperator, 3 pacienţi (20%) au primit terapie antimicrobiană: unul ceftriaxonă (11 DZP), altul ciprofloxacin (5 DZP),

Scanned with OKEN Scanner

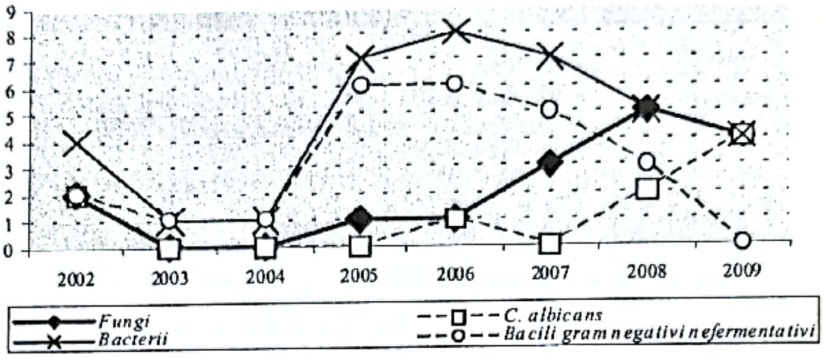


Fig. 2. Prevalenţa microorganismelor în etiologia PAV 2002 - 2009

iar ultimul ampicilină (9 DZP); intraoperator şi postoperator, toţi pacienţii au primit antibiotice până la episodul de PAV (189 DZP) şi toţi au primit antibiotice cu spectru larg.

Din totalul de 214 DZP administrate la pacienţi (preoperator, intraoperator şi postoperator), cele mai frecvente au fost antibiotice cu spectru larg, respectiv 148 DZP (69,16%): cefalosporine de generaţia a III-a 43,93%, fluoroquinolone 18,22% şi imipenem 7,01%.

Cu o frecvenţă de 30,19% fungii ocupă locul 2 între agenţii etiologici ai PAV după bacilii gram negativi nefermentativi (45,28%) (fig. 1). Şaisprezece fungi au fost implicaţi în PAV: 9 *C. albicans* (16,97%), 2 *P. jirovecii* (3,77%) şi câte o tulpină de *C. glabrata*, *C. sake*, *C. krusei*, *G. capitatum* şi *C. humicola* fiecare cu frecvenţa de 1,89% (tab. I).

Prevalenţa implicării fungice în etiologia PAV a crescut în perioada 2002 - 2009 de la 2 la 4 izolate, cu un maxim de 5 izolate în 2008. *C. albicans* a fost cel mai frecvent patogen al PAV în 2009. După ce bacilii gram negativi nefermentativi au fost cei mai frecvenţi agenţi etiologici ai PAV timp de 3 ani (2005 - 2007), cu un maxim de 6 izolate în anii 2005 şi 2006, în 2008 am izolat 3, iar în 2009 au fost absenţi (fig. 2).

DISCUŢII

Microorganismele implicate în etiologia PAV sunt variate. Fiecare UTI are un spectru etiologic propriu. Factorii de risc care favorizează apariţia PAV şi-i influenţează spectrul etiologic pot fi grupaţi în 4 categorii: 1) condiţii care predispun la o creştere a colonizării orofaringelui şi/sau stomacului cu microorganisme (agenţii antimicrobieni, internarea în UTI, prezenţa bolilor pulmonare cronice); 2) factori care favorizează aspiraţia în tractul respirator inferior a secreţiilor orofaringiene sau refluate din tractul digestiv (intubaţia endotraheală, intervenţii chirurgicale toracice şi la nivelul abdomenului superior); 3) situaţii care necesită utilizarea prelungită a VM; şi 4) factori proprii gazdei – vârsta înaintată (> 60 de ani), imunosupresia (8, 9).

Park (4) într-un studiu din 2005 privind etiologia PAV la pacienţi imunocompetenţi din diferite UŢI (medicale, chirurgicale, medico-chirurgicale, secţii de traumatologie) au stabilit că patogenii comuni nu includ fungii, dar la pacienţii imunosupresaţi devin cauze importante.

Ashman et al, în 2004 (10) au studiat răspunsul imun în infecţiile fungice: principalul mecanism de apărare este mediat celular de limfocitele T şi o deficienţă a acestui sistem predispune la infecţii invazive cu fungi (*Candida albicans*). Pacienţi imunodeprimaţi sunt şi cei cu boli cronice (DZ, IC) (9). Chirurgia cardiacă cu CEC determină o scădere a imunităţii mediată de limfocitele T. Funcţiile limfocitelor T sunt supresate sever din ziua 1 post-operator cu revenire la valorile preoperatorii în zilele

Scanned with OKEN Scanner

3-5 după intervenţie (11). Aceste modificări sunt responsabile de scăderea competenţei răspunsului imun nespecific şi specific la pacienţii supuşi chirurgiei cardiace cu CEC (12). Astfel, am putea considera pacienţii post chirurgie cardiacă un grup de pacienţi aparte, cu o supresie temporară a imunităţii.

Studiul nostru a vizat o subpopulaţie de pacienţi, a celor supuşi intervenţiilor cardiace: la majoritatea s-a folosit CEC (93,34%) şi toţi au avut IC (100%). Aceste date ar explica apariţia precoce a PAV fungică (46,67%).

În studiul nostru fungii au ocupat locul 2 după bacilii gram negativi nefermentativi. *C. albicans* a fost cel mai frecvent fung şi a ocupat locul 2 după *P. aeruginosa* (18,87%), pe acelaşi loc cu *A. baumannii* (16,97%) în etiologia PAV. Fungii, în primul rând *C. albicans* au devenit agenţi etiologici comuni ai PAV la IBCVI.

Datele obţinute de noi cu privire la etiologia PAV se corelează cu cele obţinute de Wójkowska et al (13) în 2009: cei mai comuni agenţi etiologici ai PAV după chirurgie coronariană sunt bacilii gram negativi şi fungii: *K. pneumoniae* 16,7%, *C. albicans* 14,6%, *E. coli* 12,5% şi *P.aeruginosa* 10,4%.

Presiunea selectivă a medicaţiei antimicrobiene are un rol major în selectarea tulpinilor şi speciilor cu rezistenţă intrinsecă (fungi) (1).

Adăugarea presiunii selective a terapiei antimicrobiene (aproximativ 70% cu spectru larg – cefalosporine de generaţia a III-a, fluoroquinolone, carbapeneme) la factorii ce determină imunosupresie în grupul nostru de pacienţi (IC – 100%, DZ – 26,67%) explică apariţia tardivă a PAV cu etiologie fungică (53,33%).

El-Ebiary et al. (14) într-un studiu cu privire la semnificaţia izolatelor de *Candida* spp. din exsudatele tractusului respirator inferior la pacienţi critici fără neutropenie constată că deşi izolarea acestora este frecventă, ele reprezintă mai degrabă colonizări decât pneumonii la pacienţii imunocompetenţi. Toţi pacienţii noştri au avut un anumit grad de imunosupresie prin bolile preexistente (IC – 100%, DZ – 26,67%) (9).

Datele din literatură (1, 4, 5, 15) recomandă o interpretare prudentă a semnificaţiei clinice a speciilor de *Candida* izolate din aspiratele traheale ale pacienţilor imunocompetenţi cu suport ventilator mecanic. Biopsia pulmonară cu evidenţierea fungilor şi/sau pseudohifelor este metoda care poate confirma implicarea *Candida* spp. în etiologia PAV. Hemoculturile pozitive, exsudatul pleural cu acelaşi izolat din aspiratul traheal confirmă etiologia PAV (5, 15). La pacienţii studiaţi de noi nu s-a efectuat biopsie pulmonară, nu am avut exsudate pleurale, iar hemoculturile au fost pozitive cu aceeaşi tulpină de *Candida* la 2 (13,34%) din cazuri.

Implicarea *P. jirovecii* (fung necultivabil) în etiologia PAV post chirurgie cardiacă la IBCVI impune o microscopie atentă (frotiuri colorate Gram, Giemsa) a prelevatelor la pacienţii cu scădere persistentă a saturaţiei arteriale a oxigenului, fără răspuns la antibiotice cu spectru larg şi cu imagini radiologice „aproximativ normale". Se recomandă terapie cu trimetoprim-sulfametoxazol, per os/intravenos, 15-20/75-100 mg/kgc/zi pentru 14 zile (16).

CONCLUZII

1. Emergenţa fungilor drept cauză comună a pneumoniei asociată ventilaţiei mecanice în unitatea de terapie intensivă post chirurgie cardiacă la IBCVI se datorează unui cumul de factori: pacienţii prezintă insuficienţă cardiacă, ceea ce le conferă un grad de *imunodepresie*; pacienţii post chirurgie cardiacă la care s-a folosit CEC prezintă o *imunosupresie temporară* din ziua 1 până în zilele 3-5 postoperator; şi utilizarea pe scară largă a antibioticelor cu spectru larg (cefalosporine de generaţia a III-a, carbapeneme, fluoroquinolone) care afectează bariera

Scanned with OKEN Scanner

ecologică a pacienţilor.
2. Semnificaţia clinică a izolatelor fungice (*Candida* spp.) trebuie interpretată cu prudenţă pentru fiecare caz.
3. Implicarea în etiologia PAV a *P.jirovecii*, fung necultivabil cu sensibilitate aparte la antibiotice, impune microscopia atentă a prelevatelor.

BIBLIOGRAFIE

1. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867-903.
2. Luna CM, Aruj P, Niederman MS et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator - associated pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27: 158-164.
3. Pawar M, Metha Y, Khurana P, Chaudhary A, Kulkarni V, Trehan N. Ventilator-associated pneumonia: Incidence, risk factors, outcome, and microbiology. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 22-28.
4. Park DR. The microbiology of ventilator-associated pneumonia. *Respiratory Care* 2005; 50: 742-743.
5. Buiuc D. Diagnosticul de laborator al infecţiilor tractusului respirator inferior. In: Buiuc D, Neguţ M editors. *Tratat de microbiologie clinică*. ed. a III-a. Bucureşti: Editura Medicală, 2009, 224 – 254.
6. Pugin J. Clinical signs and scores for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Minerva Anestesiol* 2002; 68: 261-265.
7. Craven DE, Chroneou A, Zias N, Hjalmarson KI. Ventilator-associted tracheobronchitis: The impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. Chest 2009; 135: 521-528.
8. Fowler VG Jr, O'Brien SM, Muhlbaier LH, Corey GR, Ferguson TB, Peterson ED. Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. *Circulation* 2005; 112: 358-365.
9. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing health-care–associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53: 1-36.
10. Ashman RB, Farah CS, Wanasaengsakul S, Hu Y, Pang G, Clancy RL. Innate versus adaptive immunity in *Candida albicans* infection. *Immunol Cell Biol*. 2004; 82: 196-204.
11. Franke A, Lante W, Kurig E, Zöller LG, Weinhold C, Markewitz A. Hyporesponsiveness of T cell subsets after cardiac surgery: a product of altered cell function or merely a result of absolute cell count changes in peripheral blood? *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 64-71
12. Markewitz A, Lante W, Franke A, Marohl K, Kuhlmann WD, Weinhold C. Alterations of cell-mediated immunity following cardiac operations: clinical implications and open questions. *Shock* 2001; 16: 10-15.
13. Wójkowska-Mach J, Baran M, Drwiła R et al. Ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery. *Anestezjol Intens Ter* 2009; 41: 224-229.
14. El-Ebiary M, Torres A, Fabregas N et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 583–590.
15. Niederman MS, Craven DE, Bonten MJ; American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator--associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.
16. Caushion TM. Pneumocystis pneumonia. In: Merz WG, Hay RJ editors. *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 10th ed. London: Hodder Arnold, 2005, 763-806.

Scanned with OKEN Scanner

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 4

CANCERUL MAMAR LA FEMEILE CU VÂRSTA PESTE 60 DE ANI

R. Popovici[1], E. Anton[1], G. Costăchescu[2], Gh. Costăchescu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Catedra de Obstetrică-Ginecologie
Facultatea de Medicină Dentară
2. Disciplina de Obsterică-Ginecologie

BREAST CANCER IN WOMEN OVER 60 YEARS OF AGE (Abstract): The breast cancer is the most frequent malignancy in women over 60 years of age in the developed countries and it represents the second frequent cause of death through malignancies in women. **Material and method** : The study was performed on 63 women over 60 years old diagnosed with breast cancer in an one year period (2006) in our service. The aim of the study is to establish the clinical particularities and the optimal therapeutically management of this disease on elderly women. **Results**: The incidence of the malignancy is high (78% of all cases) in women of 60 to 69 years of age. The most common risk factor revealed in this study is the obesity (33%). The cardiovascular diseases (70%) and the atrophic cervico-vaginitis (43%) are the most frequent associated conditions. The incidence of the low stages of the malignancy is low (14%) and usually the tumors are well differentiated ductal invasive carcinomas (63%). The modified Madden radical mastectomy was performed in most of the cases (75%). **Conclusions**: The breast cancer in elderly women has an incidence peak at the age of 60 to 69 years . Despite the numerous associated conditions the surgical treatment remains the most effective therapy. **Key words**: BREAST CANCER, ELDERLY WOMEN, RISK FACTORS, THERAPEUTICALLY MANAGEMENT

Cancerul mamar reprezintă cea mai frecventă afecţiune malignă a femeilor din ţările dezvoltate şi constituie a doua cauză de mortalitate prin cancer în rândul femeilor cu vârsta de peste 60 de ani (1).

Cancerele ginecologice la persoanele vârstnice sunt diagnosticate, de obicei, în stadii avansate, deoarece acestea nu beneficiază, de cele mai multe ori, de consultaţii ginecologice de rutină în scopul realizării unui screening oncologic genital.

Incidenţa mai crescută a malignităţilor la pacientele vârstnice se explică prin mai multe ipoteze:

- mecanismele de reparare a ADN-ului sunt afectate în mod negativ odată cu avansarea în vârstă; în consecinţă celulele îmbătrânite nu mai controlează replicarea ADN-ului, fapt ce duce la aneuploidie şi proliferare necontrolată. În cazul persoanelor tinere aceste anomalii declanşează mecanisme ce duc la moartea celulei afectate (apoptoză) (2);
- scăderea funcţiilor sistemului imun, în mod special a imunităţii mediate celular (3);
- patologia malignă diagnosticată la persoanele vârstnice apare , deobicei , după o lungă perioadă în care factorii de risc au acţionat favorizând apariţia bolii. Acest fapt coroborat cu ipotezele mai sus menţionate determină apariţia cu o frecvenţă mai crescută a maladiei neoplazice la persoanele vârstnice (2,3).

Agresivitatea relativ mai scăzută a neoplasmelor la pacientele vârstnice se poate explica prin teoria neoangiogenezei mali-

Scanned with OKEN Scanner

gne, aceasta fiind mai redusă la pacienta vârstnică, limitând rata de creştere tumorală.

Femeile cu vârsta de peste 60 de ani deţin o treime din totalul cazurilor de cancer mamar şi jumătate din decesele datorate acestei afecţiuni. Studiile efectuate relevă faptul că femeile în vârstă au frecvent tipuri histologice mai favorabile, nivele mai mari de receptori estrogenici si progesteronici, rată de creştere tumorală mai scăzută şi mai puţine metastaze (3).

Factorul vârstă este unul dintre cei mai importanţi factori de risc pentru cancerul mamar. Riscul ca o femeie cu vârsta sub 40 ani să dezvolte cancer de sân este mai mic de 0,5%, acest risc crescând de peste 20 de ori la aceeaşi femeie(10%) la vârsta de 90 ani (4).

Depistarea precoce a neoplaziei mamare prin efectuarea mamografiei ca metodă de screening ar reduce considerabil stadiul neoplaziei mamare în momentul diagnosticării acesteia. Mortalitatea prin cancer mamar la 10 ani s-ar reduce cu 25-30%. Din păcate, chiar şi în ţările dezvoltate, screeningul prin mamografie al cancerului mamar la persoanele vârstnice este deficitar. În USA peste 50% din femeile cu vârsta de peste 60 de ani nu au efectuat vreodată o mamografie (4,5).

Mamografia, ca singură metodă exploratorie de screening, nu diagnostichează aproximativ 10-15% din cancerele mamare (6).

Asociaţia Americană de Geriatrie recomandă ca şi metode de screening mamografia şi examenul clinic al sânului , care trebuiesc efectuate anual până la vârsta de 75 de ani şi după această vârstă se recomandă ca mamografia să fie efectuată la 2 ani iar examenul clinic al glandei mamare anual (7,8).

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul de studiu este constituit din 63 de cazuri reprezentând pacientele cu vârsta peste 60 de ani diagnosticate în perioada 1 ianuarie-31 decembrie 2006 cu neoplazie mamară în Clinica a II-a Obstetrică-Ginecologie, Spitalul de Obstetrică-Ginecologie "Cuza-Vodă" Iaşi.

Lotul principal, în funcţie de criteriul vărstă, s-a subdivizat în 3 subloturi - cu vârsta cuprinsă între 60-69 ani, 70-79 ani şi peste 80 de ani.

Factorii urmăriţi în studiu sunt: vârsta, mediul de provenienţă, factorii de risc, stadiul bolii, forma anatomo-patologică, prima secvenţă terapeutică, tipul intervenţiei chirurgicale, durata medie de spitalizare, patologii frecvent asociate.

REZULTATE

Incidenţa maximă a neoplaziei mamare se află în subgrupul pacientelor cu vârsta între 60-69 ani – 49 cazuri, restul cazurilor fiind distribuite astfel: 13 cazuri - subgrupul 70-79 ani, 1 caz – subgrupul pacientelor cu vârsta peste 80 de ani. Mediul rural prezintă o incidenţă uşor mai crescută comparativ cu cel urban (53,96% vs 46,04%).

Dintre factorii de risc obezitatea a fost cea mai frecventă manifestare întâlnită (33,3%), fiind urmată în ordinea frecvenţei de menopauza tardivă, lipsa alăptatului la sân, antecedente familiale de neoplazie mamară, menarha precoce

Patologiile asociate, mai ales cele cardiovasculare, pot reprezenta la acest grup de vârstă un obstacol în instituirea imediată a terapiei bolii canceroase, necesitând în primul rând echilibrarea acestora.

Cervico-vaginita atrofică a fost întâlnită în

TABELUL I
Factori de risc

Factor de risc	Număr cazuri
Obezitatea	21
Menopauza tardivă	8
Lipsa alăptatului la sân	6
Antecedenta familiale de neoplazie mamară	5
Menarha precoce	5
Nuliparitatea	4

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL II
Patologie asociată

Patologie asociată	Sublot I 60-69 ani	Sublot II 70-79 ani	Sublot III >80 ani
Cervico-vaginita atrofică	18	8	1
H.T.A.	14	7	1
Cardiopatie ischemică	10	6	1
D.Z.	5	2	0
Prolaps genital	3	2	0
Varice membre inferioare	3	1	0

cele mai multe cazuri (42,85%), fiind urmată de bolile cardio-vasculare (cardiopatia ischemică - 27%, HTA - 35%), diabet zaharat (11,1%), prolaps genital (7,93%), varice la nivelul membrelor inferioare (6,34%).

Din punct de vedre anatomo-patologic carcinomul invaziv ductal domină ca frecvenţă -(63,49%), fiind urmat în ordine de carcinomul invaziv lobular (25,41%), mastita carcinomatoasă (6,34%) şi de carcinomul microinvaziv ductal (4,76%).

Stadiul neoplaziei în momentul diagnosticului a fost avansat în cele mai multe cazuri, stadiul III a fost întâlnit cel mai frecvent (34,9%), excepţie făcând sublotul pacientelor cu vârsta cuprinsă între 70-79 ani în care stadiul IV a fost întâlnit cu aceeaşi frecvenţă ca şi stadiul II (4 cazuri). Stadiile incipiente ale neoplaziei mamare (0/I) au fost diagnosticate în 9 cazuri (stadiul 0 – 3 cazuri, stadiul I – 6 cazuri) .

Conduita: tratamentul chirurgical a fost instituit de primă intenţie în cele mai multe cazuri (54,14%), factorul vârstă, în absenţa unei patologii grave asociate, neinfluenţând intervenţia chirurgicală, în restul cazurilor s-a optat în 39,69% din cazuri ca primă intenţie terapeutică polichimioterapia, iar în 3,79% din cazuri radioterapia.

Durata medie de spitalizare a pacientelor, în special a celor operate, a crescut uşor odată cu vârsta acestora (de la 11 zile în sublotul celor cu vârsta între 60-69 ani la 14 zile în sublotul pacientelor cu vârsta cuprinsă între 70-79 ani).

DISCUŢII

Variantele tratamentului chirurgical sunt multiple, mulţi practicieni optând în cazul pacientelor în vârstă cu cancere mamare în stadii incipiente pentru excizia sectorială în limite de siguranţă oncologică urmată de evidare ganglionară axilară şi radioterapie postoperatorie. O altă variantă menţionată în literatură constă în hormonoterapie (Tamoxifen, Raloxifen) ca unic tratament pentru pacientele vârstnice cu cancere mamare cu receptori estrogenici prezenţi şi cu patologii asociate ce prezintă un risc anestezic şi chirurgical crescut (7).

Conduita noastră a constat într-o abordare mai radicală a bolii canceroase în cazul pacientelor la care starea generală a permis acest lucru. Pornind de la premiza că neoplazia mamară prezintă un grad crescut de multicentritate (până la 70% în cancerele lobulare şi până la 40% în cancerele ductale) (3) mastectomia radicală tip Madden cu limfadenectomie axilară a fost metoda de elecţie în tratamentul cu scop curativ al cancerului mamar, constituind 75% din intervenţiile chirurgicale practicate. La mastectomie tip Pattey cu limfadenectomie axilară s-a recurs în 5,5% din cazurile operate, iar mastectomia simplă s-a practicat în 19,5% din intervenţii.

Bolnavele în vârstă cu cancer mamar beneficiază de tratament multimodal. Pentru stadiile I-II secvenţa chirurgicală este prima metodă terapeutică. Pentru stadiile III-IV radioterapia este prima metodă terapeutică urmată de mastectomia "de curăţire". Mas-

Scanned with OKEN Scanner

tectomia simplă este indicată numai cazurilor la care terenul nu permite o operaţie de durată.

Complicaţiile tratamentului chirurgical sunt relativ rare. Complicaţiile intraoperatorii constau din leziuni neurovasculare şi ale pleurei. Leziunile nervului Charles Bell şi subscapular nu sunt urmate întotdeauna de o atitudine vicioasă a omoplatului sau sechele respiratorii. Leziunile pachetului vascular axilar sunt rare şi obligă la sutură vasculară şi nu ligatură. Complicaţiile postpoperatorii imediate pot fi reprezentate de: hematoame, colecţii limfatice în regiune axilară, supuraţii, dezunirea suturilor, tromboflebita venei axilare (9). Lotul studiat nu a prezentat complicaţii intraoperatorii sau postpoperatorii imediate.

Complicaţiile postoperatorii tardive constau în: edemul important al membrului superior de partea sânului operat –cea mai redutabilă complicaţie a intervenţiilor radicale, având cauze multiple: obstrucţie venoasă sau limfatică, scleroză cicatricială (9). În lotul studiat s-au semnalat 2 cazuri care au prezentat un edem moderat al braţului datorat unei tromboflebite de venă axilară. Sub tratament anticoagulant evoluţia a fost favorabilă în ambele cazuri.

Complicaţiile postoperatorii datorate decompensării patologiei preexistente au constat în 3 cazuri în dezechilibrarea diabetului zaharat, 2 cazuri - agravarea simptomatologiei datorate cardiopatiei ischemice, 4 cazuri - agravarea hipertensiunii arteriale, 2 cazuri - tromboflebită profundă membre inferioare. Evoluţia acestor cazuri a fost favorabilă sub tratament, nu s-a înregistrat niciun deces în perioada postoperatorie.

CONCLUZII

Cancerul mamar prezintă o creştere a incidenţei odată cu avansarea în vârstă. Pe lotul studiat, paciente cu vârsta peste 60 de ani, incidenţa maximă a neoplaziei regăsindu-se în subgrupul pacientelor cu vârsta între 60 şi 69 de ani.

Stadiul bolii în momentul diagnosticului este, de cele mai multe ori, avansat şi creşte odată cu înaintarea în vârstă.

Formele anatomo-patologice întâlnite la aceste vârste nu diferă semnificativ ca frecvenţă şi tip în comparaţie cu cele întâlnite la vârste mai tinere, agresivitatea bolii canceroase neprezentând o creştere la persoanele vârstnice.

Bolile cardiovasculare (H.T.A., cardiopatia ischemică) domină ca frecvenţă şi severitate patologia asociată bolii canceroase la acest grup de vârstă.

Obezitatea, factor de risc al majorităţii neoplaziilor ginecologice, este o condiţie patologică frecventă.

Tratamentul chirurgical, în lipsa comorbidităţilor severe şi coroborat cu stadiul bolii, rămâne secvenţa terapeutică principală, factorul vârstă necontraindicând aplicarea acestuia.

BIBLIOGRAFIE

1. American Geriatrics Society. *Geriatric Review Syllabus*. 5th ed. Malden: Blackwell Publishing; 2002.
2. Cobbs EL, Ralapati AN. Health of older women. *Med Clin N Am* 1998; 82: 127-144.
3. Muss HB, Longo DL. Cancer in the elderly. *Semin Oncol* 2004; 31: 125-296.
4. Bassett LW, Butler DL. Mammography and early breast cancer detection. *Am Fam Physic* 1991; 43: 547-557.
5. Costanza ME, Stoddard A, Gaw VP, Zapka JG. The risk factors of age and family history and their relationship to screening mammography utilization. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 774-778.
6. Greer G. *The Change: Women, Aging and the Menopause*. New York, NY: Alfred A Knopf; 1992.
7. Mirhashemi R, Nieves-Neira W, Averette HE. Gynecologic malignancies in older women. *Oncol* 2000; 15: 580-586.
8. Lane DS, Caplan LS, Grimson R. Trends in mammography use and their relation to physician and other factors. *Cancer Detect Prev* 1996; 20: 332-341.
9. Sârbu P editor. *Chirurgia ginecologică*. vol. II. Bucureşti: Ed. Medicală, 1981.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL CHISTULUI HIDATIC CU LOCALIZARE ABDOMINALĂ LA COPIL - STUDIU MULTICENTRIC

C. Tarnovetchi[1], G.S. Aprodu[2], M. Oancea[3]
1. Doctorand al Universităţii de Medicina şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Spitalul de Pediatrie Bacău
Universitatea de Medicina şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Clinica de Chirurgie Pediatrică
3. Clinica de Chirurgie Pediatrică Marie Curie Bucureşti

CHILDREN ABDOMINAL HYDATID CYSTS DIAGNOSIS AND TREATMENT. A MULTICENTRIC STUDY (Abstract): Echinococcosis is one of the most frequent parasitosis and is endemic in Romania. **Material and method**: The data on 111 children with abdominal localization of hydatidosis who underwent exploration and treatment in 3 pediatric surgical clinics were reviewed. The study evaluated 59 patients who were treated at „Sf. Maria" pediatric hospital Iasi during 2004 and 2009, 47 at „Marie Curie" pediatric hospital from Bucharest during 2000 - 2009 and 5 children at Bacău General Hospital 2004-2009. The medical records were reviewed for: demographics, age, gender, location of the cyst, operative procedure, medical treatment, outcome, length of hospital stay and postoperative follow up. **Results**: Age ranged between 2 and 17 years and male/female ratio was 1,1 / 1. 67% of patients lived in rural areas. The liver was the most common organ involved: in 69 cases it was the only organ involved and there were 2 kidney cyst cases, 8 spleens involved, 2 cases in broad ligament, 13 peritoneal cases and 26 cases of cyst located in great omentum. The preferred surgical procedure was Lagrot partial pericystectomy. For medical antihelminthic treatment it was used Albendazole. As complications there were: biliary fistulas, postoperative cholangitis, infection of the residual cavity, anaphylactic reactions. The mortality rate was 0%. **Conclusions**: Most of the patients were from rural area. The liver was the major organ involved. The treatment includes both surgical and medical means. There is a relatively high rate of postoperative complications (although some of them being minor) in 31 patients. **Key words**: ABDOMINAL HYDATID DISEASE, SPLENECTOMY, PERY-CYSTECTOMY, LAPAROSCOPY

Echinococoza este o boală parazitară cronică şi complexa cu distribuţie cosmopolita cauzata de larvele de *Echinococcus granulosus* şi care cel mai frecvent afectează ficatul şi plămânii, chiştii hidatici cu alte localizări se întâlnesc relativ mai rar totuşi ei putând fi întâlniţi în orice organ şi ţesut (6,7). Prezentul studiu vine sa confirme aceste lucruri fiind totodată în concordanţa cu datele din literatură ficatul fiind cel mai afectat organ urmat de epiplon, peritoneu, splina, rinichi, ligamentul larg. Scopul acestui studiu este de a documenta evoluţia clinică, datele epidemiologice, modalităţile de diagnostic şi tratament, evoluţia postoperatorie a cazurilor tratate chirurgical şi evoluţia celor tratate medical.

MATERIAL ŞI METODĂ

Locaţia studiului

Pacienţii cuprinşi în lotul de studiu provin din 3 servicii de chirurgie pediatrică:

Scanned with OKEN Scanner

- Clinica de Chirurgie pediatrică a Spitalului de copii „Sf. Maria" Iaşi, unde au fost diagnosticaţi şi trataţi un număr de 59 de pacienţi distribuiţi pe un interval temporal de 5 ani, respectiv 2004 - 2009, ceea ce a permis realizarea unui studiu prospectiv;
- Clinica de Chirurgie pediatrică „Marie Curie" Bucureşti, unde au fost diagnosticaţi şi trataţi un număr de 47 de pacienţi distribuiţi în două perioade temporale:
- 2000 - 2004 interval temporal care a permis efectuarea unui studiu retrospectiv;
- 2004-2009 interval temporal care a permis efectuarea unui studiu prospectiv.
- Serviciu de Chirurgie pediatrică al Spitalului Judeţean Bacău unde au fost diagnosticaţi şi trataţi un număr de 5 pacienţi distribuiţi într-o perioadă temporală cuprinsă pe parcursul a 4 ani 2004 - 2009, ceea ce a permis elaborarea unui studiu prospectiv.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Analiza distribuţiei pacienţilor în funcţie de vârstă şi de apartenenţa la centrele în care s-a efectuat cercetarea este redată în tabelul I

După localizare am identificat următoarea repartizare a cazurilor:

Parametrii sanguini

Hipereozinofilia a fost prezentă la 47 de pacienţi, iar leucocitoza la 31,53% din cazuri.

Un număr redus de pacienţi a prezentat leucopenie (5 cazuri).

VSH a fost crescut în majoritatea cazurilor, dar am identificat pacienţi la care constantele biochimice se încadrau în limite normale.

Dintre pacienţii cu chist hidatic hepatic (101 cazuri), 8 cazuri au prezentat hiperbilirubinemie, iar în 5 cazuri s-au identificat alterări ale funcţiei hepatice (valori anormale ale TGO şi TGP).

TABELUL I

Vârsta pacienţilor funcţie de centrul în care s-a efectuat studiul

	Vârsta minimă (ani)	Vârsta maximă (ani)	Vârsta medie (ani)
Iaşi	2	17	12,18
Bucureşti	3	16	10,72
Bacău	5	14	9,35
Nr. total	2	17	11,51

Parametrii serologici

Testele serologice (ELISA) au fost efectuate în 25 de cazuri, cu o rată a rezultatelor pozitive de 96%.

Toate cazurile cu pozitivitatea testelor serologice au fost confirmate prin rezultatele intervenţiei chirurgicale.

Examenul ecografic

Încadrarea chisturilor hidatice hepatice s-a făcut conform clasificării Gharbi (7):

- tip I colecţie lichidiana pura - 45 chisturi
- tip II colecţie lichidiana cu perete dehiscent - 71 chisturi
- tip III colecţie lichidiana cu septuri - 68 chisturi
- tip IV chist cu ecouri heterogene - 14 chisturi
- tip V chist cu perete gros reflectogen - 7 chisturi

Examenul tomografic computerizat - a confirmat prezenta celor 205 chisturi cu localizare hepatica si in plus a permis o mai buna precizare a raporturilor chisturilor cu structurile vasculare biliare si organele de

TABELUL II

Cazurile de chist cu localizare hepatică şi pluriorganică

Chisturi hepatice	69
Hepatice + splenice	4
Hepatice + renale	1
Hepatice + epiplonice	15
Hepatice + peritoneale	4
Hepatice + ligamentul larg	1
Hepatice + splenice+ peritoneale+ epiplonice	2
Hepatice +peritoneale +epiplonice	5

Scanned with OKEN Scanner

vecinătate.

Tratamentul medical – din cei 111 pacienţi cuprinşi in studiu 71 au urmat tratament cu albendazol anterior intervenţiei chirurgicale (63,96%) 10 mg/kg/zi iar 102 pacienţi (91,89%) au fost supuşi acestui tratament după intervenţia chirurgicala timp de 2 săptămâni până la 2 luni. In 5 cazuri diagnosticul ecografic a specificat prezenta de chisturi hepatice localizate central care au necesitat administrare de Albendazol. Din acestea 4 au prezentat in cursul urmăririi ecografice semne de degenerare arătând eficiente tratamentului in timp ce unul s-a mărit exteriorizându-se si care a fost operat.

Tratamentul chirurgical

Pacienţii cuprinşi în lotul de studiu au fost împărţiţi în funcţie de metoda terapeutică, chirurgicală, în:

- pacienţi care au urmat tratament chirurgical clasic (95 cazuri);
- pacienţi care au urmat tratament laparoscopic (16 cazuri);
- pacienţi care au urmat tratament laparoscopic convertit în chirurgie deschisă (8 cazuri).

Tratamentul chirurgical clasic – a fost metoda terapeutica utilizata in cazul a 95 de pacienţi ca prima metoda si in 8 cazuri fiind vorba de conversia intervenţiei laparoscopice. Ca modalitate de abord s-au folosit:

- laparotomia mediana
  - supra şi subombilicală - 50 cazuri
  - supraombilicală - 19 cazuri
  - subombilicală - 5 cazuri
- abord subcostal drept – 20 cazuri
- toraco-freno-laparotomie - 9 cazuri

Obiectivele tratamentului chirurgical în cazul chistului hidatic indiferent de metoda folosita sunt aceleaşi : inactivarea şi indepartarea parazitului în condiţii de izolare perfecta a cavităţii peritoneale, tratarea cavităţii reziduale hepatice, tratarea complicaţiilor biliare.

Pentru inactivarea parazitului s-au folosit:

TABELUL III

Cazurile de chist cu localizare unică abdominală extrahepatică

Chisturi renale	1
Chisturi splenice	2
Chisturi epiplonice	4
Chisturi peritoneale	2
Chisturi in ligamentul larg	1

TABELUL IV

Complicaţiile capitonajului

	Nr. cazuri
Abces	1
Colangită	0
Fistulă biliară	3
Recurenţă	1

TABELUL V

Complicaţiile omentoplastiei

	Nr. cazuri
Abces	3
Colangită	1
Fistulă biliară	4
Recurenţă	3

- ser hiperton Na – Cl 20% - 53 cazuri
- alcool absolut 70-95% - 19 cazuri
- apă oxigenată - 13 cazuri
- metronidazol - 11 cazuri
- cetrimide - 5 cazuri

Ca interventii chirurgicale s-au practicat:

- perichistectomie parţiala Lagrot - 89 pacienţi cu chist hidatic hepatic
- perichistectomie ideala (totala, în cazul chisturilor marginale) - 9 pacienţi
- segmentectomie (în cazul lobului hepatic stâng complet distrus) -3 cazuri
- splenectomie - 6 cazuri, restul de 2 chişti splenici fiind trataţi prin perichistectomie parţială
- în cazul chisturilor hidatice renale s-a practicat perichistectomie parţiala într-un caz şi nefrectomie în celalalt
- chisturile localizate în epiplon şi peritoneu au fost extirpate complet.

În ceea ce priveşte cavitatea restanta s-au practicat următoarele metode:

- capitonajul - 36 cazuri
- marsupializarea cu drenaj extern pe sonda Foley - 11 cazuri

Scanned with OKEN Scanner

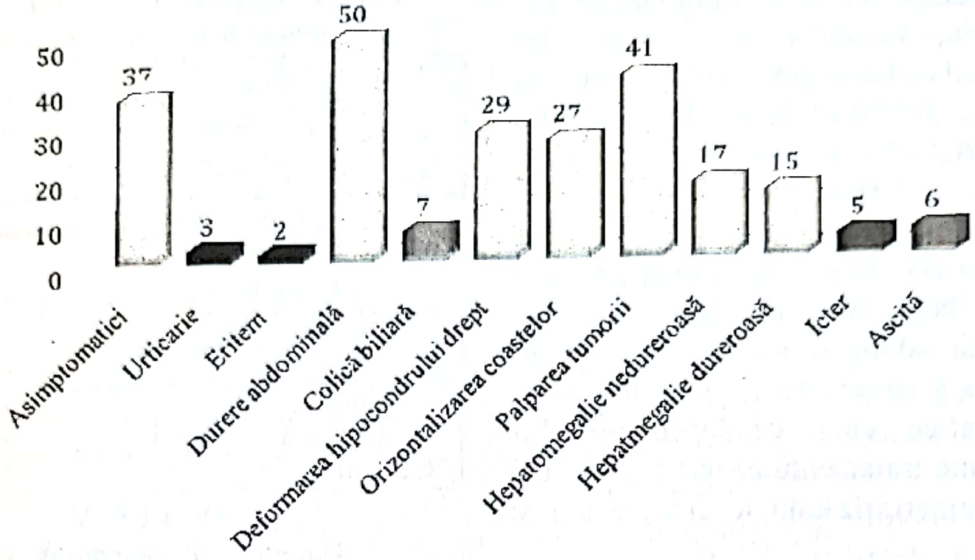


Fig. 1. Simptomele clinice ale pacienţilor care au prezentat chisturi hidatice hepatice cu localizare mono şi pluriorganică

- omentoplastia - 25 cazuri
- drenaj extern - 76 cazuri
- drenaj intern chisto-digestiv - 2 cazuri

Metoda laparoscopică nu a fost utilizata decât la Bucureşti studiul pe acest lot începând în anul 2004. Conversia în intervenţie clasica a fost necesara în 8 cazuri din următoarele motive : localizarea chistului (în domul hepatic) - 3 cazuri, complexitatea leziunii – 2 cazuri, incidente intraoperatorii (hemoragie) 2 cazuri, examen imagistic irelevant - un caz. Deşi pare mare aceasta rata de conversie ea reflecta debutul ca modalitate de tratament a chistului hidatic a laparoscopiei în chirurgia pediatrica.

Intervenţia chirurgicală clasică a durat în medie 75 minute, cu valori cuprinse între 35 şi 165 de minute.

Intervenţia laparoscopică a durat în medie 115 minute, cu valori cuprinse între 65 -160 de minute.

Se constată că durata medie a intervenţiei clasice a fost mai mică decât a celei laparoscopice. Acest lucru poate fi explicat prin faptul că în momentul efectuării studiului laparoscopia era o metodă nou introdusă în România, motiv pentru care chirurgii se aflau în perioada curbei ascendente de învăţare ceea ce a crescut semnificativ durata intervenţiei.

Complicaţii postoperatorii pot fi împărţite în complicaţii ale intervenţiei chirurgicale propriu-zise care apar în cursul intervenţiei, şi complicaţii postoperatorii la distanţă.

Complicaţiile în cazurile tratate prin metoda Lagrot au asociat :

- Abces în cavitatea reziduală – 2 cazuri
- Colangită – 2 cazuri
- Fistulă biliară – 9 cazuri care au avut evoluţii lente, pe o perioadă cuprinsă între 4-8 săptămâni,

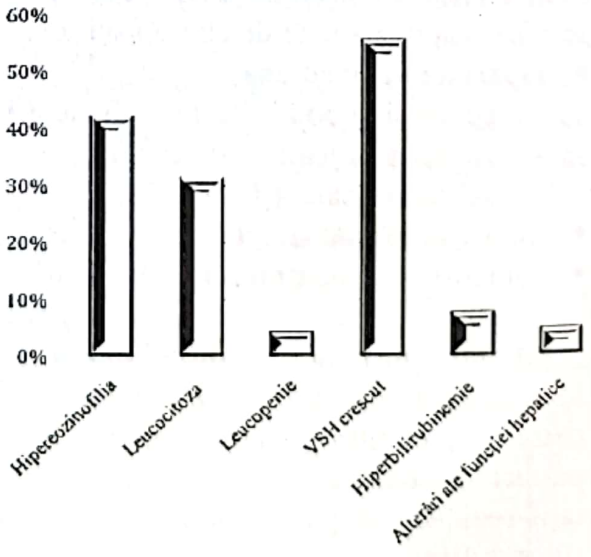


Fig. 2. Repartiţia pacienţilor funcţie de rezultatele investigaţiilor de laborator

Scanned with OKEN Scanner

- Recurenţă – 6 cazuri

Prezenţa acestor complicaţii a crescut durata de spitalizare la 14,7 zile modificând implicit costurile aferente.

În ceea ce priveşte complicaţiile capitonajului acestea sunt redate în tabelul IV.

Durata media a zilelor de spitalizare în cazul pacienţilor care au prezentat complicaţii ale capitonajului a fost de 12,2.

Durata media a zilelor de spitalizare în cazul pacienţilor care au prezentat complicaţii ale omentoplastiei a fost de 12,2. Se constată prin analiza comparativă a complicaţiilor capitonajului *versus* omentoplastie că numărul de abcese respectiv recurenţa afecţiunii a fost mai mare în cazul omentoplastiei.

CONCLUZII

Tratamentul bolii hidatice hepatice încă nu este codificat şi aceasta pentru că nu există o tehnică perfectă, aplicabilă într-o anumită situaţie şi ale cărei rezultate să fie întotdeauna aceleaşi, iar boala hidatică este deosebit de poliformă atât ca localizare cât şi ca modificări anatomo-patologice.

Între argumente şi contraargumente, chirurgul trebuie să aibă capacitatea de a adapta fiecărui caz varianta tehnică cea mai potrivită, urmărind evitarea complicaţiilor postoperatorii, fără a pune inutil în pericol viaţa pacientului.

Experienţa ne demonstrează că fiecare metodă terapeutică, chirurgicală şi/sau medicală trebuie adaptată stării generale a pacienţilor, activităţii şi etapei evolutive a infecţiei parazitare, poziţiei şi extensiei chisturilor hidatice şi nu în ultimul rând experienţei chirurgului terapeut.

BIBLIOGRAFIE

1. Balik AA, Basoglu M, Celebi F, et al. Surgical treatment of hydatid disease of the liver. Review of 304 Cases. *Arch Surg* 1999; 134: 166–169.
2. Bames SA, Lillemoe KD. Liver abscess and hydatid cyst disease. In: Zinner JZ (ed) *Maiongot's Abdominal Operations*, 10th edn. Hartford, Appleton and Lange, 1997, 1513–1545.
3. Sayek I, Yalýn R, SanacY. Surgical treatment of hydatid disease of the liver. *Arch Surg* 1980; 115: 847–850.
4. Romero-Torres R, Camppell JR. An interpretive review of the surgical treatment of hydatid disease. *Surg Gynecol Obstet* 1965; 121: 851–864.
5. Walt JA. Cysts and benign tumors of the liver. *Surg Clin North Am* 1977; 57: 449–464.
6. Langer B, Gallinger S. Cystic disease of the liver. In: Zuidema GD (ed) *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*, 4th edn. Philadelphia, Saunders Company, 1996, 526–540.
7. Langer CJ, Rose DB, Keystone JS et al. Diagnosis and management of hydatid disease of the liver. A 15-year North American experience. *Ann Surg* 1984; 199: 412–417.

Scanned with OKEN Scanner

STRESUL TRAUMATIC SECUNDAR, EFECTUL ADVERS AL EMPATIEI CLINICE

Irina Crumpei, I. Dafinoiu
Universitatea "Al. I. Cuza" Iaşi
Facultatea de Psihologie şi Ştiinţe ale Educaţiei
Catedra de psihologie medicală şi psihopedagogie specială

SECONDARY TRAUMATIC STRESS, THE SIDE EFFECT OF CLINICAL EMPATHY (Abstract): There is growing clinical evidence that a second category of trauma victims can result from working with traumatized populations. This article introduces the concept of secondary traumatic stress (STS) and analysis its impact and relevance in the particular situation of medical staff. In the second part we discuss medical workers' empathy as an important factor associated with clinical competence and patient outcomes on one side, and as a recognized risk factor for STS on the other side. Finally, we conclude that the paradox of the clinical relationship needs further attention and study, to find a mutual beneficial solution. Assessment has to be connected to prevention and intervention efforts to ensure effective management of STS among medical workers. **Key words**: SECONDARY TRAUMATIC STRESS, EMPATHY, MEDICAL STAFF

Stresul ocupaţional este o problemă recunoscută printre specialiştii din sănătate. Personalul medical este considerat a reprezenta un risc semnificativ, înregistrând rate crescute de *burnout*, epuizare emoţională, depresie (1,2,3). Mai ales în unele specializări, angajaţii se confruntă cu provocări caracteristice cum ar fi: o cantitate de muncă imprevizibilă, resurse limitate, expunerea repetată la evenimente traumatogene, evenimente violente posibile, şi luarea de decizii critice având adesea la bază doar informaţii incomplete. Contextul economic naţional adaugă deficienţe grave în infrastructură, salarizare şi resurse umane. Personalul medical se confruntă zilnic cu dramele şi traumele a numeroşi pacienţi. Este de aşteptat ca particularităţile îngrijirii medicale în spaţiul Românesc să fie caracterizate de manifestări specifice ale stresului ocupaţional. În acest sens, articolul de faţă îşi propune să evidenţieze vulnerabilitatea cadrelor medicale faţă de stresul traumatic secundar. Această tulburarea afectează global viaţa specialistului, periclitând în acelaşi timp relaţia clinică pacient – cadru medical, precum şi demersul terapeutic.

DE LA TRAUMĂ PRIMARĂ LA STRES TRAUMATIC SECUNDAR

În societatea actuală trauma îşi multiplică ipostazele prin războaie, atacuri teroriste, dezastre naturale şi violenţe de tot felul. Expunerea la evenimente copleşitoare şi traumatice este răspândită în rândurile populaţiei la nivel global. Statisticile arată că în jur de 90% din cetăţenii Statelor Unite sunt supuşi la măcar un eveniment traumatic ce le-a pus existenţa în pericol, de-a lungul vieţii (4). Manualul de diagnostic şi statistică a tulburărilor mentale (DSM) susţine că sindromul de stres posttraumatic se poate instala ca urmare a unei situaţii în care persoana a trăit sau a asistat la un eveniment ce a reprezentat un pericol pentru viaţa sau securitate sa (sau pentru viaţa sau securita-

Scanned with OKEN Scanner

tea celor din jur) şi a resimţit sentimente de frică intensă, de neputinţă şi oroare (5). Meichenbaum consideră că repercusiunile evenimentului traumatogen pot fi diferenţiate pe patru planuri: consecinţe în plan afectiv: şoc, teroare, culpabilitate, anxietate, ostilitate, depresie; în plan cognitiv: slăbirea sau diminuarea capacităţilor; în plan somatic: perturbări ale somnului, coşmaruri, simptome psihosomatice; consecinţe comportamentale: evitarea, retragerea socială, stresul interpersonal, abuzul de substanţe (6). Situaţiile traumatogene pot fi multiple: un accident rutier sau alt tip de accident grav, o agresiune fizică sau sexuală, războiul sau tortura, catastrofe naturale, cutremure, incendii, inundaţii. Grabmeier arată că şi diagnosticarea unei maladii grave, ca de exemplu cancerul, poate provoca un sindrom de stres posttraumatic. Criteriile de diagnostic oferite de DSM nu explică în totalitate varietatea de răspunsuri umane la traumă. Van der Kolk şi McFarlane atenţionează că „în ciuda eforturilor de a surprinde esenţa răspunsului indivizilor la traumă, diagnosticul sindromului de stres postraumatic nu reuşeşte să descrie complexitatea felului în care oamenii reacţionează în faţa evenimentelor copleşitoare"(7).

McFarlane şi Girolama sugerează că având în vedere varietatea solicitărilor ce cuprind o persoană în funcţie de traumă, şi diversitatea capacităţilor de a pune în practică diverse comportamente adaptative între diferite persoane precum şi în cazul aceleiaşi persoane în momente diferite, reacţiile de stres posttraumatic sunt mult mai complexe decât criteriile DSM o arată (8). Evenimentele traumatogene pun sub semnul întrebării relaţiile umane de bază şi pot rupe ataşamentele din familie, prietenie, dragoste şi comunitate. Zguduie constructul sinelui care s-a format şi este susţinut în relaţie cu ceilalţi. Ele slăbesc sistemele de credinţe ce oferă înţeles experienţei umane. Violează credinţa persoanei într-o ordine divină sau naturală şi izolează victima într-o stare de criză existenţială (9). Unul dintre efectele cele mai profunde în a trăi o traumă îl reprezintă distrugerea credinţelor de bază despre sine şi lume. Janoff-Bluman susţine că expunerea la o experienţă traumatică anulează iluzia de invulnerabilitate pe care oamenii o dezvoltă pentru a se proteja de stres şi anxietate, credinţa lor într-o lume sigură, dreaptă şi plină de sens este pusă sub semnul întrebării (10). În plus, victimele unei traume se întreabă despre rostul şi valoarea lor ca oameni cât şi despre încrederea pe care o pot acorda celorlalţi (11).

Ultimii ani au adus cu sine dezvoltarea domeniului traumatologiei iar conceptul de stres traumatic s-a bucurat de o atenţie sporită. În acest context studiile ce se concentrau firesc pe reacţiile victimei în urma evenimentului traumatic, au descoperit treptat că momentul de criză nu afectează doar pe cei ce sunt de faţă iar victimele se pot multiplica în timp, chiar mult după ce evenimentul marcant a luat sfârşit. Manualul de diagnostic şi statistică a tulburărilor mentale marchează această schimbare de perspectivă adaptând criteriile de diagnostic pentru stresul posttraumatic în cea de-a patra ediţie. Acestea includ acum condiţia în care persoana se confruntă cu un eveniment sau evenimente traumatice care au implicat ameninţări cu moartea, moartea efectivă, vătămarea serioasă sau ameninţarea integrităţii corporale proprii ori a altora (5). Având în vedere că unele categorii profesionale se confruntă sistematic cu experienţele traumatice ale altora, nu este surprinzător că trăiesc simptome ale stresului posttraumatic. Prin urmare nu doar victima primară este expusă riscului de a dezvolta sindromul de stres posttraumatic ci şi martorii direcţi la eveniment precum şi persoanele apropiate victimei care află despre ceea ce i s-a întâmplat. Această precizare a complicat şi mai mult încercările de a delimita cât mai clar diverse concepte ce începuseră deja a se

Scanned with OKEN Scanner

forma pe această temă. Faptul că stresul posttraumatic poate fi contagios este o chestiune discutată şi cercetată de mai bine de două decenii. În 1988 Figley observă cum familia victimei este afectată de suferinţa acesteia şi adună simptomele constatate sub numele de „victimizare secundară" (12). În ciuda actualizării criteriilor de diagnostic, sindromul de stres posttraumatic aşa cum este el conceput de Asociaţia psihiatrică americană (5), pare a nu acoperi exhaustiv posibilităţile de propagare a simptomelor descrise. Munca sistematică în slujba pacienţilor ce au suferit traume riscă să afecteze în timp pe unii dintre profesionişti. Courtois vorbeşte în acest sens despre „victimizare de contact" (13) iar Mollica, în acelaşi an sugerează că specialiştii se "infectează" cu deznădejdea celor pe care încearcă să îi ajute (14). În ultimii ani etichete cum ar fi epuizare empatică (compassion fatigue), traumatizare vicariantă sau stres traumatic secundar încearcă să împartă şi să clarifice diversitatea simptomelor ce pot apărea în cazul celor expuşi interacţiunii cu victime ale unor evenimente traumatice. Termenul de epuizare empatică a fost introdus pentru prima dată de Joinson in anul 1992 în articolul său despre sindromul de *burnout* la asistente medicale (15). Doi ani mai târziu Figley introduce conceptul de stres traumatic secundar pe care îl descrie ca fiind sinonim cu epuizare empatica. Stresul traumatic secundar apare când un individ este indirect expus la traumă prin intermediul unei descrieri personale sau prin povestirea unei experienţe traumatice (16). Figley defineşte conceptul ca emoţiile şi comportamentele ce rezultă natural atunci când individul află dintr-o descriere personală sau printr-o povestire despre un eveniment traumatic trăit de o persoană semnificativă (17). În continuare Figley susţine că anumite categorii profesionale, cum ar fi de exemplu terapeuţii ce lucrează cu victime, specialiştii ce intervin în situaţii de urgenţă, poliţiştii etc. prezintă un risc crescut de a dezvolta acest tip de stres pentru că ei intră regulat în contact cu istorisiri despre evenimente traumatice. El arată că indivizii pot fi traumatizaţi fără a fi răniţi fizic sau ameninţaţi în mod direct. Atât retrăirea realistă a traumei de către victimă, cât şi interpretarea cognitivă sau emoţională a evenimentului realizată apoi de specialist, pot provoca simptome similare celor din sindromul de stres posttraumatic (hiperexcitaţie, simptome intruzive, evitare, anxietate). În acest caz, persoana afectată nu este rudă sau prieten apropiat cu victima, dar încercarea de a ajuta şi deschiderea empatică o expun aceloraşi simptome. O'Halloran susţine că persoanele care se confruntă cu material traumatic sau lucrează cu persoane traumatizate pot fi afectate profund de experienţele trăite la nivel cognitiv prin capacitatea redusă de concentrare, emoţional prin stări de distres sau spiritual prin revoltă împotriva divinităţii (18). Sindromul de stres traumatic secundar este identic în simptomatologie cu stresul posttraumatic cu excepţia faptului ca în primul caz evenimentul traumatic nu este trăit direct de persoana afectată, ci aceasta află despre ceea ce s-a întâmplat din povestirile unei alte persoane. Simptomele trăite vor fi de evitare, intruziune şi hiperexcitaţie. La fel ca în stresul posttraumatic, în cazul simptomelor intruzive specialistul va retrăi la nivel imaginar evenimentul traumatic ce a afectat victima. Stresul traumatic secundar se află în strânsă legătură cu evoluţia persoanei suferind de stres posttraumatic, pentru că ameliorarea victimei primare va ajuta ameliorarea suferindului secundar (17). Factorii de risc identificaţi de Figley sunt: răspunsul empatic, istoricul traumatic personal, reactualizarea problemelor personale nerezolvate prin ascultarea traumei victimei, lucrul cu populaţii vulnerabile. Dincolo de simptomatologia specifică, persoanele afectate pot resimţi modificări ale credinţelor de bază, ale aşteptărilor şi atitudinilor faţă

Scanned with OKEN Scanner

de viaţă. Dutton şi Rubinstein susţin că specialiştii pot resimţi sentimente de vină atunci când se surprind bucurându-se de viaţă, gândindu-se la dificultăţile pacienţilor în lupta lor cu trauma (19).

MODELE TEORETICE ALE STRESULUI TRAUMATIC SECUNDAR

Având în vedere similaritatea dintre simptomatologia stresului traumatic secundar şi cea a stresului posttraumatic, şi modelele explicative pentru cele doua patologii vor fi în parte similare. La fel ca şi cei suferind de stres posttraumatic, indivizii care sunt expuşi secundar la stresori traumatici, pot suporta episoade de gândire intruzivă şi etape de evitare, apatie sau excitaţie persistentă. Conform lui Yassen stresul traumatic secundar poate afecta persoana: cognitiv (concentrare diminuată, stimă de sine scăzută, imagerie legată de traumă), emoţional (apatie, depresie, hipersensibilitate), comportamental (tulburări de somn, răspuns exagerat de tresărire, abuz de alcool sau alte substanţe), spiritual (furie împotriva divinităţii, pierdere de semnificaţie şi sens, disperare persistentă), interpersonal (interes scăzut în intimitate, izolare faţă de prieteni, lipsă de încredere), fizic (reacţii somatice, sistem imunitar afectat, dureri) (20).

Modelul neurobiologic

Din punct de vedere neurobiologic, asistând la trauma trăită de pacienţii lor, specialiştii în cauză se confruntă cu varietatea de posibilităţi de boală, ameninţare şi vătămare pe care oamenii o pot întâlni. Când ascultă despre răul ce a survenit altora, este un proces natural ca persoana să evalueze periculozitatea ameninţării pentru propria persoană. Pentru că sarcina principală a creierului uman este de a promova supravieţuirea (21), creierul este setat biologic să caute şi să îşi amintească datele de supravieţuire. Informaţia venită de la pacient, percepută ca fiind potenţial ameninţătoare, nu poate fi ignorată de procesele de căutare de informaţie din creier. Cu alte cuvinte, sistemul limbic al specialistului poate fi activat prin simpla interacţiune cu pacientul. Creierul este de asemeni setat să reţină mai bine acele amintiri cărora le este ataşată semnificaţie emoţională. Astfel, de-a lungul timpului, specialistul poate dezvolta o serie întreagă de amintiri ameninţătoare semnificative emoţional, care pot de asemeni contribui la a activa sistemul limbic când informaţia primită este asociată cu o ameninţare precedentă. În acest fel, expunerea cronică la stresori traumatizanţi poate deteriora sistemul imunitar al persoanei, rezultând într-o varietate de simptome fizice serioase (22).

Modelul de transmitere a traumei

Figley a dezvoltat un model de transmitere a traumei constând din două componente: stresul empatic (compassion stress) şi epuizarea empatică (compassion fatigue) care îşi propune să explice procesul de transmitere a traumei şi oferă o explicaţie plauzibilă pentru motivele pentru care unii indivizi dezvoltă epuizarea empatică iar alţii nu. Acest model susţine că specialiştii încearcă să înţeleagă experienţele pacienţilor identificându-se cu aceştia şi în acest proces specialistul însuşi ajunge să trăiască dificultăţi similare cu pacientul. Prima componentă a modelului descrie instalarea stresului empatic ca o funcţie a interacţiunii dintre şase variabile. Aspectul cheie al acestui model este empatia şi Figley împarte empatia în trei tipuri: abilitate empatică, grijă empatică şi răspuns empatic. Abilitatea empatică se referă la capacitatea specialistului de a recunoaşte durerea celorlalţi, de a oferi necondiţionat o imagine pozitivă şi autentică. Astfel conceptul de empatie este legat de cel de grijă care constituie motivaţia principală de a răspunde pacientului. Literatura de specialitate susţine că abilităţile empatice ale cadrelor medicale reprezintă calităţi cheie pentru ca ei sa poată avea o minte deschisă faţă de pacienţii lor. Fără această

Scanned with OKEN Scanner

calitate abordarea clinică ar putea avea de suferit semnificativ. Răspunsul empatic este combinaţia dintre abilitatea empatică a specialistului şi grija empatică. Măsoară nivelul de efort investit de specialist pentru a asista pacientul în gestionarea traumei (17). Contagiunea emoţională pe care Figley o defineşte ca fiind trăirea sentimentelor suferindului ca o funcţie a expunerii la suferind, este conectată la abilitatea empatică şi astfel determină stresul empatic. Totuşi dacă specialistul se poate dezangaja din relaţia sa cu victima, el/ea va resimţi un sentiment de satisfacţie prin relaţia de ajutorare, în loc să trăiască efectele stresante ale muncii cu materialul traumatic al clientului. În partea a doua a modelului de transmitere a traumei, Figley susţine că dezvoltarea stresului traumatic secundar este rezultatul interacţiunii a patru variabile: nivelul stresului empatic, expunerea prelungită la victimă, amintirile traumatice şi nivelul de tulburare a propriei vieţi. Figley arată ca expunerea prelungită la materialul traumatic apare ca urmare a sentimentului specialistului că trebuie sa aibă grijă neîntreruptă de pacient şi că este responsabil pentru acesta. Specialistul se şimte unicul responsabil pentru pacient şi nu reuşeşte a-şi diminua stresul empatic. În plus, amintirile provoacă simptome secundare şi alte asemenea răspunsuri din partea specialistului. Figley susţine că epuizarea empatică devine un fenomen natural când există aceste circumstanţe.

Un cadru ecologic al traumei

Dutton şi Rubinstein încearcă de asemenea să ofere un cadru teoretic pentru stresul traumatic secundar. Modelul lor, un cadru ecologic al traumei, integrează aspecte ale modelului de transmisie a traumei propus de Figley (17). Conform lui Dutton şi Rubinstein gama de reacţii pe care specialiştii o pot trăi ca urmare a interacţiunii lor cu victime ale unor evenimente traumatice poate fi împărţită în trei arii. Prima categorie se referă la simptomele detresei psihologice, cum ar fi comportamentul de evitare, imageria intruzivă, acuzele somatice sau apatia psihologică. O a doua categorie de reacţii se referă la schimbări în credinţe şi impresii despre lume (10). Indivizii îşi situează presupunerile şi credinţele la un nivel preconştient, ceea ce le permite să îşi stabilească obiective, să plănuiască activităţi şi să îşi ghideze comportamentul. Se crede că aceste credinţe sunt alterate prin expunerea directă sau indirectă la traumă, ceea ce determină stres psihologic şi formarea simptomelor. Ultima categorie care este perturbarea relaţională, poate apărea ca urmare a expunerii secundare, relaţiile specialistului (personale si profesionale) putând avea de suferit. Sensibilitatea lor la întâmplări similare în viaţa personală poate cauza dificultăţi în relaţiile lor şi se pot izola la locul de munca (19). Astfel modelul lui Dutton şi Rubinstein pentru stresul traumatic secundar a propus patru componente: evenimentul traumatic la care specialistul este expus; strategiile de *coping* ale specialistului; reacţiile posttraumatice; factorii personali şi de mediu. Autorii susţin că expunerea la materialul traumatic este unică pentru fiecare specialist în parte şi oferă cinci motive pentru aceasta: materialul traumatic diferă în grad de severitate de la un pacient la altul; specialistul nu este expus doar materialului traumatic, dar şi emoţiilor pe care clientul le resimte în legătură cu evenimentul; specialistul este expus revictimizării clientului care poate interveni ca urmare a sistemelor sociale; specialistul este expus evidenţei faptului că acel tip de traumă există ceea ce îi poate pune sub semnul întrebării credinţele cognitive, şi în ultimul rând specialistul poate avea a face faţă traumei anterioare a clientului ce ar putea reapărea. Pentru că natura expunerii este unică fiecărui specialist, acest model direcţionează cercetarea către toate aceste particularităţi ale recepţionării materialului traumatic la care specialistul are acces. A

Scanned with OKEN Scanner

doua componentă se referă la strategiile de *coping* despre care autorii susţin că afectează dezvoltarea şi parcursul stresului traumatic secundar. Există două tipuri de strategii de *coping*, personale şi profesionale şi aceste strategii sunt legate de reţeaua socială de suport a persoanei. Autorii arată în continuare că factorii individuali şi de mediu pot fi mediatori ai stresului traumatic secundar. Factorii individuali includ forţa internă a specialistului, resursele sale, vulnerabilităţile şi nivelul de satisfacţie cu viaţa sa personală şi profesională. Dutton şi Rubinstein consideră că factorii de mediu cum sunt suportul social, locul de muncă, factorii culturali, sociali şi profesionali sunt importanţi în influenţarea reacţiilor la materialul traumatic.

EMPATIA, RISC NECESAR ÎN RELAŢIA CLINICĂ

„În mod ironic (...) cei mai eficienţi specialişti sunt cei mai vulnerabili la efectul de oglindire sau contagiune. Cei care dispun de capacităţi enorme de a simţi şi de a exprima empatie tind să fie mai expuşi stresului traumatic secundar"(17). Numeroase studii confirmă importanţa empatiei în profesiile care implică interacţiunea cu oameni. Capacitatea de a-l înţelege pe cel care are nevoie de ajutor este esenţială pentru un bun profesionist. Aceeaşi capacitate însa poate expune persoana unor consecinţe nocive asupra sănătăţii sale fizice şi psihice. Carl Rogers se află printre primii care a vorbit despre importanţa empatiei în lucrul cu oamenii aflaţi în suferinţă. El propune empatia ca mod de a fi, ca formă de comunicare ce implică a îngriji de celălalt, a asculta, a observa, a înţelege, şi a răspunde îngrijorării sale cu respect profund şi autenticitate (23). Cea mai mare parte din comunicare, din ceea ce transmitem celorlalţi se face pe cale nonverbală. Empatia presupune a fi conştient de celălalt şi de ceea ce vrea sa spună prin contact vizual, prin limbajul corporal, prin tăcerile sale, tonul vocii, gesturi, expresii faciale, folosirea spaţiului fizic şi prin multe alte metode. De la Rogers până în zilele noastre abordările terapeutice şi perspectiva asupra interacţiunii cu pacientul s-au modificat, devenind mai complexe, mai diverse, dar importanţa empatiei în profesiile sociale nu a fost niciodată contestată. Este instrumentul principal în construirea unei relaţii de încredere autentică şi durabilă care să garanteze aderarea pacientului la tratament, încrederea lui în reuşita demersului întreprins şi continuarea vizitelor la specialist cu frecvenţa necesară. Una dintre cele mai discutate operaţionalizări ale empatiei, îi atribuie trei dimensiuni. Contagiune emoţională se referă la capacitatea de a împărtăşi suferinţa unei alte persoane. De a trăi alături de cel îndurerat sentimente de tristeţe asemănătoare. Grija empatică arată preocuparea pentru starea celuilalt, îngrijorarea pentru cum va evolua şi dorinţa de a-l sprijini. A treia dimensiune este disponibilitatea de a comunica. Abilitatea de a comunica eficient cu ceilalţi despre subiecte sensibile şi emoţionale (24). Toate cele trei variabile au fost studiate în timp şi s-au arătat a fi benefice pentru interlocutor, dar dintre ele se pare că o importanţă deosebită o are contagiunea emoţională care determină mai multe răspunsuri pozitive. A simţi alături de celălalt, a-i împărtăşi durerea, îl ajută pe cel aflat în suferinţă să se simtă înţeles. Stările emoţionale îi sunt validate de răspunsurile celeilalte persoane şi nu se mai simte însingurat. Empatia este adesea greşit înţeleasă, pentru că a comunica empatic nu înseamnă doar a compătimi pe cel care îşi povesteşte neliniştile ci a-l înţelege şi a-i arăta susţinere. Partenerul empatic trebuie să fie activ în interacţiune şi conectat deplin cu interlocutorul său. A asculta cu atenţie şi a simţi nevoile şi dorinţele celeilalte persoane constituie elementul central al oricărei relaţii centrate pe client.

Scanned with OKEN Scanner

Hojat, Gonnella, Nasca şi colab. raportează despre importanţa empatiei pentru medici în particular subliniind efectele ei benefice în relaţia cu pacientul şi în rezultatele clinice. Susţin că în ciuda recunoaşterii ei ca element de bază, prea puţine studii s-au ocupat de acest subiect (25). Există însă şi o parte întunecată a implicării empatice pe măsură ce specialistul pătrunde cu înţelegere şi implicare în universul interior al unei persoane tulburate sau traumatizate. Unele dintre experienţele şi emoţiile pacientului pot fi distorsionate pe măsură ce sunt asimilate de către interlocutor şi potrivite în schemele cognitive şi credinţele sale despre lume. În acest sens, Miller şi colaboratorii au investigat rolul empatiei ca precursor al *burnout*-ului asupra unui eşantion de 417 cadre medicale. Rezultatele obţinute arătau cum grija empatică favorizează disponibilitatea comunicaţională, dar contagiunea emoţională duce la o scăderea a acesteia. Disponibilitatea de a comunica pe de altă parte s-a dovedit a fi un predictor important pentru toate cele trei dimensiuni ale *burnout*-ului propuse de Maslach (depersonalizare, reducerea împlinirii personale şi epuizare emoţională) (26). Omdahl şi O'Donnell au realizat un studiu similar centrându-se doar pe situaţia asistenţilor medicali. Autorii au analizat rolul variabilelor ce ţin de empatie în stresul profesional şi în angajamentul ocupaţional la asistenţi medicali. Stresul a fost exprimat prin modelul tridimensional al *burnout*-ului propus de Maslach. Rezultatele au arătat că cele trei variabile ale empatiei explică în proporţie semnificativă varianţa tuturor celor trei dimensiuni ale stresului. Lipsa grijii empatice şi a disponibilităţii comunicaţionale explică mare parte din varianţa factorului depersonalizare, în timp ce lipsa grijii empatice, lipsa disponibilităţii comunicaţionale şi contagiunea emoţională ridicată contribuie semnificativ la reducerea sentimentului de realizare personală. Contagiunea emoţională pare a fi o cauză importantă a epuizării emoţionale, fiind implicată şi în scăderea angajamentului ocupaţional (24). În afara tuturor acestor efecte nefaste ale implicării empatice, Figley, identifica empatia ca factor de risc asociat în sindromul de stres traumatic secundar. El sugera că profesioniştii implicaţi în servicii de ajutorare a celor aflaţi în suferinţă, trebuie sa rămână obiectivi şi să păstreze o anumită distanţă faţă de client atunci când încearcă să îi vină în ajutor. Consemnul este de a asculta empatic, făcând însă abstracţie de trăirile şi părerile personale pentru garantarea unei analize obiective, pentru alegerea tratamentului potrivit şi pentru desfăşurarea intervenţiei în cele mai bune condiţii. Abordarea clinică se plasează cumva într-un context paradoxal care stabileşte compasiunea şi empatia ca fiind esenţiale pentru o relaţie terapeutică oportună, cerând în acelaşi timp detaşare şi obiectivism (27).

CONCLUZII

Există studii care să evalueze nivelul de stres ocupaţional, satisfacţia în muncă, epuizarea emoţională, *burnout*-ul, dar dincolo de stresul resimţit în forma lui generală, personalul medical este zi de zi martor la mari suferinţe, drame şi traume. Stresul traumatic secundar ar putea fi o potenţialitate sumbră în acest caz. Dăruirea, promptitudinea şi eficienţa absolută sunt exigenţe constante pentru personalul medical. Mai mult decât în alte profesii ezitările şi greşelile pot fi ireparabile. Empatia este un element necesar pentru garantarea de servicii medicale competente, pentru o bună relaţie cu pacienţii, pentru obţinerea de rezultate pozitive. În acelaşi timp empatia vulnerabilizează cadrele medicale în faţa stresului în formele sale particulare, ceea ce ameninţă tocmai relaţia cu pacienţii şi calitatea serviciilor oferite. Este dificil de stabilit calea optimă şi studii suplimentare sunt

Scanned with OKEN Scanner

necesare în această direcţie. Din această cauză evaluarea şi prevenirea unei simptomatologii atât de marcante psihic cum este cea din stresul traumatic secundar, sunt o necesitate.

BIBLIOGRAFIE

1. Coomber S, Todd C, Park G, Baxter P, Firth-Cozens J, Shore S. Stress in UK intensive care unit doctors. *Br J Anaesth*. 2002; 89: 873-881.
2. Embriaco N, Azoulay E, Barrau K, Kentish N, Pochard F, Loundou A, Papazian L. High level of burnout in intensivists: prevalence and associated factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 686–692.
3. Cubrilo-Turek M, Urek R, Turek S. Burnout syndrome–assessment of a stressful job among intensive care staff. *Coll Antropol*. 2006; 30: 131–135.
4. Breslau N. Prevalence of trauma and PTSD in Psychological *Trauma: Prevalence, Course, Psychobiology and Treatment*, Yehuda R (Ed.), Washington, DC: American Psychiatric Press, 1988.
5. American Psychiatric Association. Manual de diagnostic şi statistică a tulburărilor mentale, ediţia a patra revizuită 2000, Bucureşti: Asociaţia psihiatrilor liberi din România, 2003.
6. Meichenbaum, D. A clinical handbook/practical therapist manual for assessing and treating adults with post-traumatic stress disorder. Ontario, Canada: Institute Press, 1994.
7. van der Kolk BA., McFarlane AC. Trauma and memory in *Traumatic stress: The effects of overwhelming experience on mind, body and society*, van der Kolk BA, McFarlane AC, Weisaith L (Eds.). New York, NY: Guilford Press, 1996.
8. McFarlane AC., de Girolamo G. The nature of traumatic stressors and the epidemiology of posttraumatic reactions in *Traumatic stress: The effects of overwhelming experience on mind, body and society*, van der Kolk BA, McFarlane AC, Weisaith L (Eds.). New York, NY: Guilford Press, 1996.
9. Herman J. Trauma and recovery. New York: Basic Books, 1992.
10. Janoff-Bulman R. Shattered assumptions: Towards a new psychology of trauma. New York: Free Press, 1992.
11. Epstein RS. Posttraumatic stress disorder: A review of diagnostic and treatment issues, *Psychiatr Ann*. 1989; 8(10): 556-563.
12. Figley CR. A five-phase treatment of post-traumatic stress disorder in families. *J Traua Stress*. 1988; 1: 127–141
13. Courtois CA. Healing the incest wound: Adult survivors in therapy. New York: Basic Books, 1988.
14. Mollica RF. The Trauma History: The Psychiatric Care of Refugee Survivors of Violence and Torture in *Post Traumatic Therapy and Victims of Violence*, Ochberg, FM (Ed.). New York: Brunner/ Mazel, 1988.
15. Zimering R, Munroe J, Gulliver SB. Secondary traumatization in mental health care providers. *Psychiatric Times*. 2003; 20(4): 43-47.
16. Joinson C. Coping with compassion fatigue. *Nursing*, 1992; 22: 116–121.
17. Figley CR. Compassion fatigue as secondary stress disorder: An Overview in *Compassion fatigue: Coping with Secondary Traumatic Stress Disorder in Those Who Treat the Traumatised* Figley CR (Ed.). New York: Brunner – Routledge, 1995.
18. O'Halloran S, O'Halloran T. Secondary traumatic stress in the classroom: Ameliorating stress in graduate students. *Teaching of Psychology*. 2001; 28(2): 92-96.
19. Dutton M, Rubinstein F. Working with people with PTSD: Research implications in *Compassion fatigue: Coping with Secondary Traumatic Stress Disorder in Those Who Treat the Traumatised* Figley CR (Ed.). New York: Brunner – Routledge, 1995.
20. Yassen J. Preventing secondary traumatic stress disorder in *Compassion fatigue: Coping with*

Scanned with OKEN Scanner

Secondary Traumatic Stress Disorder in Those Who Treat the Traumatised Figley CR (Ed.). New York: Brunner - Routledge, 1995.
21. Perry BD. Memories of fear: How the brain stores and retrieves physiologic states, feelings, behaviors, and thoughts from traumatic events in *Splintered reflections: Images of the body in trauma* J. Goodwin and R. Attias (Eds.). New York: Basic Books, 1999.
22. Miller GE, Cohen S, Ritchey KE. Chronic psychological stress and the regulation of proinflammatory cytokines: A glucocorticoid-resistance model. Health Psychol. 2002; 21(6): 531-541.
23. Rogers CR. A Way of Being, Boston: Houghton Mifflin, 1980.
24. Omdahl BL, O'Donnell C. Emotional contagion, empathic concern and communicative responsiveness as variables affecting nurses' stress and occupational commitment. *J Adv Nurs*. 1999; 29(6): 1351-1359.
25. Hojat M, Gonnella JS, Nasca TJ, Mangione S, Vergare M, Magee M. Physician empathy: definition, components, measurement, and relationship to gender and specialty. *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 1563-1569.
26. Miller KI, Stiff JB, Ellis BH. (1988). Communication and empathy as precursors to burnout among human service workers. *Communication Monographs*. 1988; 55: 250-265.
27. Figley CR. Theory-driven and research-informed brief treatments in *Brief Treatments for the traumatized* Figley CR(Ed.). Westport, CT: Greenwood Press, 2002.

NOUTĂŢI

EFECTELE SUBSTITUIENŢILOR SALIVARI ASUPRA STATUSULUI ORAL LA PACIENŢII CU DIABET ZAHARAT DE TIP 2

Un grup de cercetători italieni a evaluat statusul oral la un lot de pacienţii cu diabet zaharat tip 2, înainte şi după terapia cu substituienţi salivari şi la un lot de pacienţi diabetici care nu a urmat terapie cu înlocuitori de salivă. În studiu au fost incluşi 134 de pacienţi cu diabet zaharat de tip 2, având vârsta medie de 47,9 ± 2,9 ani, cărora li s-a determinat rata fluxului salivar. Media ratei fluxului salivar a fost semnificativ mai scăzută în comparaţie cu lotul martor. Lotul de 134 de pacienţi a fost împărţit aleator în două grupuri a câte 67 de persoane fiecare. Un grup a primit substituienţi salivari imunologic activi timp de 6 luni, celălalt grup neavând nimic administrat. Fiecare pacient din cele două grupuri a fost supus unui examen dentar si parodontal la începutul studiului şi 6 luni mai târziu. Rezultatele studiului arată că, în ceea ce priveşte leziunile carioase şi pierderea dinţilor, nu au existat diferenţe statistice între primul grup, după 6 luni de tratament cu substituienţi salivari şi grupul de control ($P > 0,01$). Înlocuitorii salivari nu au redus în mod semnificativ boala parodontală ($P > 0,01$). În grupul tratat cu substituienţi salivari, după 6 luni de tratament, media indicelui de placă dentară a scăzut de la 2,3 ± 0,73 la 1,6 ± 0,56, la pacienţii cu gingivită a scăzut de la 66% la 43%, iar la pacienţii cu o infestare fungică semnificativă, numărul a scăzut de la 60% la 37%. Aceste diferenţe au fost semnificative statistic ($P < 0.01$). În concluzie, la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, în caz de hiposalivaţie, tratamentul cu substituienţi salivari imunologic activi poate fi util în reducerea cantităţii de placă, gingivitei şi infestării fungice (Montaldo L, Montaldo P, Papa A, Caramico N, Toro G. Effects of saliva substitutes on oral status in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2010; 27 (11): 1280-1283).

Irina Grădinaru

Scanned with OKEN Scanner

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 4

CERCETĂRI ASUPRA FUNCŢIEI PLACHETARE ÎN CONDIŢIILE HEPATOPATIEI EXPERIMENTALE ACUTE ŞI CRONICE

Roxana Irina Iancu[1], D. Iancu[2], Doina Murărescu[3], M. Nechifor[4], M. Costuleanu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1. Disciplina Patologie Generală,
2. Disciplina Oncologie-Radioterapie
4. Disciplina Farmacologie
3. Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie Iaşi

PLATELET FUNCTIONS IN ACUTE AND CHRONIC EXPERIMENTALLY INDUCED HEPATOPATHIA (Abstract): It's well known the coagulation damage in chronic hepatitis and hepatic cirrhosis. The aim of our study was to quantify platelet dysfunction in acute and chronic toxic hepatitis. **Material and method**: We determined adhesivity, aggregability and icosanoids production in rats with acute and chronic hepatopathia induced by CCl_4 administration. **Results**: Our data shows that platelet adhesivity and aggregability are affected in chronic toxic affectation but also in acute intoxication ($p<0.05$). Icosanoids production (expressed like MDA levels are significantly decreased only in chronic CCl_4 intoxication ($p<0.001$). Significantly correlation appears between aggregability and adhesivity in control group ($r=0.66$) and between aggregability and MDA ($r = -0.78$) and adhesivity and MDA ($r = -0.57$) in lot C. **Conclusion**: Primary haemostasis and platelet dysfunction are involved in coagulation dysfunction in hepatic diseases and the modifications of platelet parameters also appeared in acute hepatic affectation. **Key words**: HAEMOSTASIS, PLATELET DYSFUNCTION, HEPATIC DISEASE

Afectarea coagulării în condiţiile cirozei hepatice este binecunoscută. În etiologia acestei hipocoagulopatii este implicat în general deficitul de sinteză hepatică a unor factori plasmatici ai coagulării. Unele studii atestă însă şi deficite ale hemostazei primare asociate mai ales cu un deficit funcţional plachetar. Date preliminare sugerează că afectarea funcţionalităţii plachetare ar exista şi în unele hepatopatii acute. Scopul urmărit a fost evaluarea funcţiei plachetare la şobolani cu afectare hepatică toxică (produsă prin administrarea de tetraclorură de carbon CCl_4) acută sau cronică.

MATERIAL ŞI METODE

Partea experimentală a fost realizată pe şobolani rasa Wistar masculi, de sex masculin, cu greutatea cuprinsă între 216-300 grame. Aceştia au primit hrană şi apă la discreţie şi au fost menţinuţi în condiţii standard de laborator la o temperatură de 20 ± 2^0C cu un ciclu de 12 ore lumină, 12 ore întuneric. S-au asigurat de asemenea condiţiile de ventilaţie; au fost găzduiţi în cuşti de inox, de dimensiuni potrivite conform normelor în vigoare.

Diagnosticul de afectare acută respectiv cronică a ficatului a fost pus prin evaluarea modificărilor morfologice hepatice comparativ cu lotul de referinţă. Modificările morfologice s-au manifestat atât la nivel celular cât şi tisular, prin alterări în histoarhitectonica hepatică.

Scanned with OKEN Scanner

Investigarea funcţionalităţii plachetare în condiţiile hepatopatiei indusă experimental s-a realizat prin determinarea agregabilităţii plachetare (1), a adezivităţii plachetare, prin metoda colorimetrică a lui Bellavitte şi colab. (2) şi sintezei de icosanoizi plachetari, prin dozarea MDA (3).

Animalele au fost divizate în trei loturi de studiu, după cum urmează:

- M – lotul martor, format din şase şobolani masculi, rasa Wistar, de crescătorie, cu greutăţi cuprinse între 236 şi 300 de grame;
- A – lotul cu afectarea acută hepatică, format din şapte şobolani masculi, rasa Wistar, de crescătorie, cu greutăţi cuprinse între 216 şi 274 de grame; au primit CCl_4, în doză unică, 0,01 ml/kgc în 0,5 ml ulei vegetal administrat intraperitoneal. Animalele au fost sacrificate la 48 de la injectare.
- C – lotul cu afectare cronică hepatică, format din şase şobolani masculi, rasa Wistar, de crescătorie, cu greutăţi cuprinse între 220 şi 258 de grame; au primit CCl_4 0,008 ml/kgc în 0,5 ml ulei vegetal, intraperitoneal, de două ori pe săptămâna, timp de 8 săptămâni pentru inducerea hepatopatiei.

Animalele au fost sacrificate la 48 de ore de la ultima injectare după anesteziere cu tiopental, în doză de 1 ml/100 g din soluţia 0,01% tiopental. S-au recoltat fragmente de ficat pentru evaluare anatomo-patologică a hepatopatiei precum şi sânge din cord pentru determinarea parametrilor funcţionali plachetari.

S-a făcut standardizarea tehnicii de lucru, în toate cazurile respectându-se anumite condiţii de recoltare şi prelevare.

În ceea ce privesc probele de anatomie-patologică:

- aceeaşi persoană a efectuat recoltările;
- s-a utilizat acelaşi instrument de prelevare;
- aceleaşi zone topografice de prelevare ale fragmentelor;
- fixarea imediată a fragmentelor tisulare şi evitarea manipulării manuale;
- aceeaşi persoană a făcut prelucrarea pentru examenul microscopic;
- acelaşi mod de prelucrare pentru examenul microscopic.

Fragmentele hepatice au fost fixate în formol 10% incluse în parafină, secţionate şi colorate standard, hematoxilină-eozină şi Van Gieson. Tehnica uzuală histologică care s-a folosit pentru toate preparatele a fost completată cu tehnici de prelucrare şi colorare specifice anumitor structuri modificate de procesul patologic studiat.

Recoltarea sângelui. După anestezierea animalului cu tiopental, s-a deschis cutia toracică şi s-a punctionat cordul cu un sistem de recoltare tip Vacuette®, în vacutainere de 2,5 ml, conţinând ca anticoagulant citrat de sodiu 3,8%. Proporţia finală, sânge/citrat este cea clasică de 9/1. Vacutainerele au fost centrifugate ulterior pentru obţinerea de plasmă bogată în plachete (PRP). Parametrii plachetari determinaţi în acest experiment au fost:

- **Agregabilitatea plachetară**, prin micrometoda pe cititorul TECAN, după Beddnar B (1), modificată de Robert C. Chadderon şi Michael Cappello (4);
- **Adezivitatea plachetară**, după metoda descrisă de P. Bellavite et al. (2);
- **MDA plachetar**, după metoda lui Enache, 1998, modificată (3).

Datele au fost încărcate şi prelucrate cu ajutorul funcţiilor statistice din *EXCEL* şi *EpiInfo* folosindu-se testul *t-Student* (pragul de semnificaţie unanim acceptat este de 95% adică p=0,05) şi testul γ^2. Corelaţia liniară este corelaţia dintre două variabile ale căror valori formează o dreaptă. Intensitatea legăturii dintre variabile se măsoară cu ajutorul coeficientului de corelaţie Pearson (r), care trebuie să ia valori între $-1 \leq r \leq 1$, cu cât este mai apropiat de valoarea 1 cu atât corelaţia este mai puternică, fie directă, fie in-

Scanned with OKEN Scanner

versă dacă r = -1.

REZULTATE

Examenul anatomopatologic al fragmentelor de ficat recoltate a relevat aspecte normale ale morfologiei hepatice la lotul martor. La lotul cu afectare acută hepatică au fost evidenţiate anomalii morfologice hepatice specifice hepatitelor acute toxice: ficat cu structură histologică păstrată, degenerescenţă hidropică şi steatoza hepatocitară, hepatocitoliză, degenerescenţă hidropică. În cazul lotului C, cu afectare cronică, examenul anatomopatologic efectuat pe fragmentele hepatice recoltate evidenţiază în unele cazuri alterarea arhitectonicii ficatului, cu apariţia de noduli de regenerare (semn de ciroza hepatică-CH), infiltraţii şi fibroză în spaţiul port, mitoze, steatoză macroveziculară si chisturi lipidice (leziuni caracteristice toxice). Rolul examenului anatomopatologic a fost de a confirma apariţia leziunilor hepatice.

Examenului sângelui recoltat pe citrat de sodiu pentru a evalua funcţia plachetară a relevat următoarele valori ale adezivităţii, agregabilităţii şi MDA plachetar.

Agregabilitatea plachetară. Analizând loturile studiate pentru parametrul agregabilitate plachetară se observă diferenţe statistic semnificative între martor şi toate celelalte loturi cu excepţia lotului LA. Vizibilă şi în tabel, diferenţa de agregabilitate plachetară între lotul martor şi cele cu hepatopatie este mare cu un prag de semnificaţie de peste 95%.

Adezivitatea plachetară. Folosind testul *t-Student* pentru comparaţia parametrului adezivitate în loturile de studiu sunt puse în evidenţă diferenţe statistic semnificative faţă de lotul martor.

MDA plachetar. Studiind valorile MDA plachetar se observă că nu există diferenţe semnificative statistic între lotul martor şi cel cu hepatopatie acută (A) dar se remarcă semnificaţii statistice semnificative pentru MDA între lotul martor si cel cu afectare cronică hepatică.

Evidenţierea unor posibile corelaţii între parametrii de investigat. În ceea ce priveşte cei trei parametrii funcţionali plachetari am încercat să observăm eventuale corelaţii în cadrul fiecărui lot în parte şi să evidenţiem dacă există sau nu un paralelism între funcţiile plachetare în condiţii normale şi/sau patologice. Am considerat r > $\pm$0.5 corelat, iar r > $\pm$0.6 semnificativ corelat. Sintetizând, tabelul IV evidenţiază coeficienţii de corelaţie înregistraţi între parametrii investigaţi. Se observă că, în lotul martor singura corelaţie semnificativă, directă există între adezivitate şi agregabilitate, nici un fel de corelaţii nu există între alte două funcţii. Acest tip de corelaţie nu se menţine la loturile cu afectare hepatică acută respectiv cronică probabil datorită prăbuşirii agregabilităţii comparativ cu adezivitatea, parametru care comparativ nu scade într-o manieră atât de importantă. În ce priveşte corelaţia dintre agregabilitate şi MDA aceasta are valori scăzute în lotul martor şi în cel cu afectare acută dar la lotul cu afectare cronică există o corelaţie inversă, importantă (r=-0,78) ceea ce arată

TABELUL I

Semnificaţii statistice pentru agregare între loturile de studiu faţă de martor

Martor	Lot	Media ± DS	*t-Student*	p
22,44 ± 15,43 (n=6)	C (n=6)	1,33 ± 0,61	3,35	p < 0,01

TABELUL II

Semnificaţii statistice pentru adezivitate a loturilor de studiu faţă de martor

Martor	Lot	Media ± DS	*t-Student*	p
52,49 ± 1,35 (n=6)	C (n=6)	16,93 ± 6,56	13,01	p < 0,001

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL III

Semnificaţii statistice pentru MDA a loturilor de studiu faţă de martor

Martor	Lot	Media ± DS	*t-Student*	p
9,07 ± 2,11 (n=6)	C (n=6)	3,94 ± 1,64	4,70	p < 0,001
	A (n=7)	7,99 ± 2,09	0,92	NS

TABEL IV

Valori ale coeficientului de corelaţie Pearson „r"

Coeficient de corelaţie Pearson „r"	LOT M	LOT A	LOT C
Agregabilitate-adezivitate	0,66	0,38	0,07
Agregabilitate - MDA	-0,32	-0,06	-0,78
Adezivitate - MDA	-0,02	-0,34	-0,57

că diminuarea agregabilităţii şi a sintezei de icosanoizi plachetari, evidenţiabilă prin valoarea MDA, în condiţiile afectării cronice hepatice. Intre adezivitate şi MDA există o există o corelaţie inversă semnificativă doar în lotul cu afectare cronică hepatică (-0,57).

DISCUŢII

Administrarea de medicamente, radiaţiile ionizante, substanţele poluante din mediu înconjurător cu potenţial pro-oxidant induc formarea de radicali liberi de oxigen (ROS). Peroxidarea lipidică indusă de ROS este considerată a fi nocivă pentru membranele celulare şi stă la baza unor numeroase situaţii patologice. Leziunile hepatice în experimentul nostru s-au realizat folosind CCl_4, un solvent industrial şi un hepatotoxic cunoscut. Este cunoscut faptul că CCl_4 determină afectare hepatică dar şi renală la om dar şi la animalele de experienţă. Prin activarea metabolică, dependentă de citocromul P_{450} a CCl_4 rezultă radicalii liberi CCl_4 respectiv Cl care iniţiază peroxidarea lipidică (5). Vitamina E are efect protector asupra lezării hepatice cu CCl_4 ceea ce confirmă ipoteza stresului oxidativ în acest model (6). La animalele de laborator la care s-a administrat CCl_4 este afectată capacitatea metabolică a mitocondriilor din hepatocit, confirmând ipoteza stresului oxidativ (7). Administrarea pe termen lung de CCl_4 provoacă afectare cronică hepatică, cu necroză, infiltrat inflamator, degenerescenţă hidropică şi fibroză care pot duce în final spre ciroză hepatică, fapt confirmat de numeroase studii (4,8,9). Moartea celulară se produce în final prin necroză şi apoptoză, în proporţii variabile (10).

Numeroase studii au confirmat afectarea toxică a ficatului sub acţiunea CCl_4 administrată intraperitoneal, gavaj sau vapori. Unii autori susţin că după 8-12 săptămâni CCl_4 produce ciroză hepatică (7), alţii indică doar semne de fibroză hepatică (11). Mecanismul prin care apare afectarea funcţiei hepatice şi respectiv fibroza este mult discutat. Acesta este extrem de important pentru studiul nostru, deoarece, aşa cum arătat anterior fibroza hepatică reprezintă un element cheie în funcţionalitatea plachetului (12) şi invers trombocitul, prin factorii de creştere joacă un rol în apariţia şi dezvoltarea fibrozei hepatice. Totuşi afectarea funcţiei plachetare ca urmare a unui deficit funcţional hepatic apare şi în alte tipuri de hepatopatii induse experimental (13, 14). Krahenbuhl et al. (7) realizează un model de ciroză hepatică experimentală la şobolani, prin expunere la CCl_4 şi dovedeşte, prin metode biochimice şi analiza sterologică a ficatului că leziunile hepatice s-ar datora afectării funcţiei mitocondriilor, afectare evidenţiată prin scăderea activităţii unor enzime mitocondriale, prin scăderea formării hipuratului din benzoat şi a metabolizării palmitatului. Acelaşi studiu susţine că, deşi

Scanned with OKEN Scanner

apar modificări, acestea sunt în special de natură metabolică şi greutatea ficatului nu se modifică (fapt observat şi de noi în studiul efectuat). Deşi studiul lui Krahenbuhl (7) nu abordează direct problema funcţiei plachetare câteva date sunt extrem de interesante şi anume: afectarea metabolismului acizilor graşi cu lanţ lung, afectare care ar putea explica defectele de agregabilitate plachetară obţinute şi de noi.

În determinarea cauzelor scăderii agregabilităţii plachetare la cirotici ipoteza modificării compoziţiei lipidelor membranare, ca urmare a funcţionării defectuoase a ficatului lansată în urmă cu peste 20 de ani este din ce în ce mai incriminată în ultimii ani (15,16,17,18,19). Pe de altă parte tot acest studiu confirmă că defectele mitocondriale evidenţiate pe modelul cu tetraclorură de carbon nu sunt valabile şi pe modelul de ciroză biliară unde din contră, metabolismul benzoatului este crescut; acest lucru este corelat şi cu funcţia plachetară deoarece şi alte studii arată că, în ciroza biliară există o tendinţă la hiperfuncţionalitate plachetară şi chiar la tromboze (20). Creşterea concentraţiei de acizi graşi mononesaturaţi, ca urmare a unui deficit de metabolizare este evidenţiat de Koike et al. (21) într-un studiu efectuat atât pe subiecţi cu hepatită cronică cu virus hepatitic C cât şi pe şoareci transgenici; mai mult acesta susţine că, creşterea concentraţiei de acizi graşi mononesaturaţi ar duce la o creştere consecutivă a fluidităţii membranei hepatocitare ceea ce duce la o amplificare a ratei de diviziune celulară şi creştere a riscului de apariţie a cirozei hepatice şi a carcinomul hepatocelular. În acest context, studiul lui Manibusan (22) sugerează că PRP ar putea favoriza carcinogeneza la şobolani la care s-a indus hepatopatie cu CCl_4; de altfel şi în studiul nostru am obţinut, la analiza histologică în lotul cu CCl_4 imagini sugestive pentru carcinogeneză. Alţi autori consideră că în hepatopatiile cronice cresc nivelele de acid oleic, palmitic şi stearic şi scad nivelurile de acizi graşi polinesaturaţi (linoleic, arahidonic şi docosahexanoic), precursori de icosanoizi, ceea ce ar putea explica deficitul funcţional plachetar prin alterarea transmiterii mesajului biologic. Studii mai vechi (23) sugerează că defectul plachetar este legat mai mult de factori plasmatici decât de cei intrinseci plachetari (ipoteză negată de Laffi, 24) şi că numai normalizarea funcţiei hepatice este cea care îmbunătăţeşte funcţionalitatea plachetului, ipoteză susţinută şi de noi. Unele experimente au încercat îmbunătăţirea funcţiei plachetare la hepatici prin aport alimentar de acizi graşi (15).

CONCLUZII

Este cunoscut faptul că CCl4 determină o afectare hepatică dar şi renală, atât la om cât şi la animalele de experienţă.

Mecanismele patogenice implicate sunt stresul oxidativ şi modificarea compoziţiei membranare în acizi graşi.

Dintre funcţiile plachetare scăzute semnificativ, în studiul nostru sunt agregabilitatea şi adezivitatea.

Sinteza de icosanoizi plachetari este semnificativ scăzută in lotul cu afectare hepatică cronică dar nu şi la lotul cu la lotul cu hepatopatie acută faţă de lotul martor.

Corelaţiile puternic semnificative apar doar între agregabilitate şi adezivitate la lotul martor şi între agregabilitate şi MDA plachetar la lotul cu afectare cronică hepatică, ceea ce ar putea sugera legătura dintre deficitul de agregabilitate şi compoziţia membranară în acizi graşi.

Studiul nostru confirmă numeroase alte studii care susţin că deficitul hemostazei în hepatopatii are drept cauză şi alterarea funcţiei plachetare.

Trombopatia apare şi în condiţiile unei hepatopatii acute toxice experimentale, nu doar în formele cronice aşa cum descriu cele mai multe studii.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Bednar B, Contra C, Gould RJ, Connolly TM. Platelet aggregation monitored in a 96-well microplate reader is useful for evaluation of platelet agonists and antagonists. *Throm Res* 1995 ; 77 : 453-463.
2. Bellavite P, Andrioli G, Guzzo P et al. A colorimetric method for the measurement of platelet adhesion in microtiter plates. *Anal Biochem* 1994 ; 216 : 444-450.
3. Enache F, Stuparu M. *Diagnosticul de laborator în hemostază*. Bucureşti : Editura All, 1998.
4. Chadderdon RC, Cappelo M . The Hookworm Platelet Inhibitor : Functionale blockade of integrins GPIIbIIIa ($\alpha_2\beta_3$) inhibits platelet aggregation and adhesion in vitro. *J Infect Disease* 1999 ; 179 : 1235-1241.
5. Tirkey N, Pillkhwal S, Kuhad A, Chopra K. Hesperidin, a citrus bioflavonoid, decreased the oxidative stress produced by carbon tetrachloride in rat liver and kidney. *BMC Pharmacology* 2005 ; 5 (22) : 10.
6. Yoshikawa T, Furukawa Y, Murakami M, Takemura S, Kondo M. Effect of vitamin E on D-galactosamine-induced or carbon-tetrachloride-induced hepatotoxicity. *Digestion* 1982 ; 25 : 222-229.
7. Krahenbuhl L, Ledermann M, Langt C, Krahenbuhl S. Relationship between hepatic mitochondrial function in vivo and in vitro in rats with carbon-tetrachloride-induced liver cirrhosis. *Hepatology* 2000 ; 33 : 216-223.
8. Koda M, Murawaki Y, Hirayama C. Free and small peptide-bound (^{14}C) hydroxiproline synthesis in rat liver *in vitro* CCl_4-induced hepatic fibrosis. *Biochem Biophys Res Communication* 1988 ; 151 (3) : 1128-1135.
9. Madro A, Slomka M, Celinski K et al. The influence of interpheron alpha on the rat liver injured by chronic administration of carbon tetrachloride. *Ann Univ Mariae Curie Skodowska (Med)* 2002 ; 57 (1) : 55-60.
10. Bursch W, Oberhammer F, Schulte-hermann R. Cell death by apoptosis and its protective role against disease *TIPS* 1992 ; 13 : 245-251.
11. Geng XX, Yang Q et al. In vivo effects of Chinese herbal recipe, Danshaohuaxian, on apoptosis and proliferation of hepatic stellate cells in hepatic fibrotic rats. *Word J Gastroent* 2005 ; 11(4) : 561-566.
12. Addinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, et al. Hepatic fibrosis play a central role in the pathogenesis of trombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *Br J Haematol* 2001 ; 113(3) : 590-595.
13. Mottaran E, Stewart SF, Rolla E et al. Lipid peroxidation contributes to immune reactions associated with alcoholic liver disease. *Free Radic Biol Med* 2002 ; 32(1) : 38-45.
14. Wu CS, Piao XX, Piao DM, Jin RY, Li CH. Treatment of pig serum-induced rat liver fibrosis with Boschniakia rossica, oxymatrine and interferon alpha. *World J Gastroenterol* 2005 ; 11(1) : 122-126.
15. Owen JS, Hutton RA, Day RC, Bruckdorfer RK, McIntyre N. Platelet lipid composition and platelet aggregation in human liver disease. *J Lip Res* 1981 ; 22 : 423-430.
16. Laffi G, La Villa G, Pinzani M et al. Altereted renal and platelet arachidonic acid metabolism in cirrhosis. *Gastroenterology* 1986 ; 90 : 274-282.
17. Laffi G, Comminelli F, Ruggieru M et al. Altered platelet function in cirrhosis of liver. Impairment of inositol lipid and arachidonic acid metabolism in response to agonist. *Hepatology* 1988 ; 6 : 1620-1626.
18. Laffi G, Cinnotti S, Filimberti E, et al. Defective aggregation in cirrhosis is independent of in vivo platelet activation: *J Hepatol* 1996 ; 24 : 436-443.
19. Pantaleo P, Marra F, Vizzutti F et al. Effect of dietary supplementation with arachidonic acid on platelet and renal function in patients with cirrhosis. *Clin Sci* 2004 ; 106 : 27-34.
20. Pihusch R, Rank A, Gohring P, Pihusch M, Hiller E, Beuers U. Platelet function rather than plasmatic coagulation explains hypercoagulable state in cholestatic liver disease. *J Hepatol* 2002 ; 37(5) : 548-55.
21. Koike K, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Moriya K. Lipid metabolism and liver disease in hepatitis C viral infection. *Oncology* 2010 ; 78(Suppl 1) : 24-30.
22. Manibusan MK, Odin M, Eastmond DA. Postulated carbon tetrachloride mode of action : a review. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2007 ; 25(3) : 185-209.
23. Thomas DP, Ream VJ, Stuark RK. Platelet aggregation in patients with Laennec's cirrhosis of liver. *N Engl J Med* 1967 ; 136 : 316-9.
24. Laffi G, Marra F, Faili P et al. Defective signal transduction in platelets from cirrhotic is associated with increased cyclic nucleotides. *Gastroenterology* 1993 ; 105 : 148-156.

Scanned with OKEN Scanner

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 4

EVALUAREA CROMOZOMIALĂ A CUPLURILOR CU TULBURĂRI DE REPRODUCERE – STUDIU RETROSPECTIV PE UN LOT SELECŢIONAT DE 266 CUPLURI

Lăcrămioara Butnariu[1], M. Covic[1], M. Onofriescu[3], Mihaela Grămescu[1], C. Bujoran[2], Lavinia Caba[1], E.V. Gorduza[1]

1. Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi, Disciplina de Genetică Medicală
2. Spitalul „Sf. Spiridon" Iaşi, Laboratorul de Imunologie şi Genetică
3. Spitalul Clinic de Obstetrică şi Ginecologie, Cuza Vodă Iaşi

CHROMOSOMAL EVALUATION IN COUPLES WITH REPRODUCTIVE DISORDERS – RETROSPECTIVE STUDY OF A SELECTED GROUP OF 266 COUPLES (Abstract): Reproductive Disorders (RD), manifested by the biological inability to conceive (primary sterility) or inability to carry a pregnancy to full term (infertility), affect 10-15% of reproductive-aged couples. The genetic etiology of RD is represented, in the majority of cases, by the chromosomal abnormalities. **Aim**: To retrospectively analyze the karyotype results in a selected group of couples with RD. **Material and method**: The present study was performed in 266 couples with RD: 80 (30,07%) with primary sterility (ST), 149 (56,01%) with Recurrent Spontaneous Abortions (RSA) and 37 (13,90%) with Stillborn Children (SC). A GTG-banded karyotype was performed on both partners of each couple. **Results**: We identified a chromosomal abnormality in 43 individuals (16,16%): 20 cases (7,51%) with ST, 13 cases (4,88%) with RSA and 10 cases (3,75%) with SC. The affected partner was female in 23 cases (8,64%) and male in 20 cases (7,51%). A X chromosome (numerical or structural) abnormality was detected in 18 cases (6,76%), most frequent X chromosome monosomy mosaicism in female and trisomy XXY in male; a balanced structural chromosomal abnormality (BSC) was detected in 23 couples (8,64%); in other two males with ST, the karyotype result was 46,XX. **Conclusions**: The results of our study are similar to other reported studies and underline the major etiologic role of chromosomal abnormalities in RD and the importance of chromosomal analysis for the etiologic diagnosis and genetic counseling of these patients. **Key words**: REPRODUCTIVE DISORDERS, CHROMOSOMAL ABNORMALITIES, KARYOTYPE

Tulburările de reproducere umane (TR) se caracterizează prin incapacitatea unui individ/cuplu de a concepe natural (sterilitate primară) ori prin incapacitatea de a menţine o sarcină sau de a da naştere unui copil viu, sănătos (infertilitate) (1,2).

Sterilitatea primară (ST) este definită ca fiind imposibilitatea unui individ de a forma gameţi viabili sau inabilitatea unui cuplu de a concepe un copil după un an de viaţă sexuală normală, regulată, în absenţa folosirii oricărui mijloc contraceptiv (2,3,4). ST reprezintă o problemă medicală importantă şi frecventă, afectând 10-15% dintre cuplurile cu vârstă reproductivă (2,3).

Infertilitatea (pierderile de sarcină) este caracterizată prin sarcini finalizate cu producerea de avorturi spontane (AS)/avorturi spontane recurente (ASR) (= 2 AS) sau naşterea unor copii morţi (NM) (2,3,4).

Avorturile spontane (AS) reprezintă pierderea inexplicabilă a unei sarcini, înainte de împlinirea a 20 de săptămâni complete de gestaţie (18 săptămâni după fertilizare) sau, dacă nu este cunoscută vârsta gestaţională, pierderea unui făt cu greutatea sub

Scanned with OKEN Scanner

400 grame (4). Se estimează că aproximativ 15-20% din sarcinile recunoscute clinic, se elimină prin AS, dar frecvenţa reală este probabil mai mare, 2/3 dintre AS producându-se pe parcursul unor sarcini nedecelate clinic (avorturi biochimice) (2, 3).

Avorturile spontane recurente (ASR) se caracterizează prin apariţia a 2 sau mai multe avorturi spontane consecutive la acelaşi cuplu (2, 3).

Moartea fetală intra-uterină (nou-născuţi morţi, NM), definită ca fiind moartea *in utero* a unui făt cu vârsta gestaţională mai mare de 20 de săptămâni, are o frecvenţă de circa 6,5/1000 nou-născuţi (4).

Cauzele TR sunt multiple : genetice, malformative, endocrine, imunologice sau de mediu (1, 2). TR pot afecta ambii parteneri ai cuplului, etiologia putând fi feminină, masculină sau de cuplu (2). Incidenţa factorilor etiologici implicaţi în producerea TR umane a fost apreciată într-un raport al Societăţii Americane de Medicină Reproductivă din 2006: 25% cauze masculine, 27% cauze ovulatorii, 22% cauze uterine/tubare, 9% endometrioza şi 17% cauze idiopatice (2).

Rolul factorilor genetici, reprezentaţi în principal de anomaliile cromozomiale, în producerea TR umane, a fost dovedit fără echivoc (5).

Cauzele genetice ale sterilităţii primare (ST) sunt reprezentate de anomaliile cromozomiale (numerice şi structurale ale gonozomilor şi anomaliile de structură echilibrate ale autozomilor) şi, mai rar, de boli monogenice sau multifactoriale (2, 6).

Circa 50-60% dintre avorturile spontane recurente (ASR) precoce (0-8 săptămâni) sunt determinate de o aneuplodie prezentă la făt, în timp ce odată cu creşterea vârstei gestaţionale, incidenţa anomaliilor cromozomiale scade, acestea fiind decelate în aproximativ 1/3 (35%) din ASR din trimestrul II de sarcină şi doar la 5% dintre nou-născuţii morţi din trimestrul III de sarcină (5,7,8).

In circa 5% dintre avorturile recurente, la produşii de avort au fost identificate aneuploidii segmentale (monosomii parţiale, trisomii parţiale sau asocierea de trisomii şi monosomii parţiale), care în cea mai mare parte au fost rezultatul unei malsegregări a cromozomilor derivativi, în cazul unei anomalii cromozomiale de structură echilibrată (ACSE) prezentă la unul dintre părinţi (9,10).

Scopul studiului a fost analiza retrospectivă a rezultatelor analizei cromozomiale, în cazul unui lot selecţionat de 266 cupluri cu tulburări de reproducere (TR).

MATERIAL ŞI METODĂ

Pacienţii

In perioada ianuarie 1998 - decembrie 2009 au fost evaluate clinic în cadrul Centrului de Genetică Medicală Iaşi, 266 cupluri cu tulburări de reproducere: 80 cazuri (30,07%) cu sterilitate primară (ST), 149 cazuri (56,01%) cu avorturi spontane recurente (ASR) şi 37 cazuri (13,90%) cu nou născuţi morţi (NM).

Metode

În cazul fiecărui cuplu cu TR a fost efectuată analiza cromozomială folosind un marcaj în benzi de tip G (450-550 benzi/metafază).

S-a urmărit evidenţierea unor *anomalii cromozomiale numerice sau structurale*. Analiza cromozomială s-a bazat pe o cultură stimulată, de scurtă durată a limfocitelor T şi a fost realizată conform tehnicii Moorhead (1960) (11), adaptată în cadrul Laboratorului de Citogenetică al Universităţii de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi. Analiza a cuprins mai multe etape: recoltarea sângelui periferic pe heparină sodică; punerea sângelui în cultură (mediul de cultură este RPMI 1640 (9 ml), suplimentat cu ser de viţel fetal (1ml) şi glutamină (0,1 ml)); hipotonizarea, fixarea, etalarea şi colorarea. Metafazele au fost examinate cu microscopul Nikon, iar imaginile au fost captate cu un sistem automat de cariotipare

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

Anomalii cromozomiale decelate la cele două sexe în cazul a 266 cupluri cu tulburări de reproducere (TR)

		Femeie	Bărbat
Tip anomalie cromozomială	**Număr (%)**	**Număr (%)**	**Număr (%)**
Aneuploidii gonozomale	**14 (5,26)**	7 (2,63))	7 (2,63)
Anomalii structurale echilibrate	**23 (8,64)**	10 (3,75)	13 (4,88)
- translocații robertsoniene	**3 (1,12)**	3 (1,12)	-
- translocații reciproce	**2 (0,75)**	1 (0,37)	1 (0,37)
- inserții	**3 (1,12)**	1 (0,37)	2 (0,75)
- inversii	**15 (5,63)**	5 (1,87)	10 (3,75)
Anomalii structurale gonozomale	**4 (1,50)**	4 (1,50)	-
Alte anomalii	**2 (0,75)**	-	2 (0,75)
Număr total anomalii	**43 (16,16)**	**21 (7,89)**	**22 (8,27)**
Variante polimorfice normale	**3 (1,12)**	**1 (0,37)**	**2 (0,75)**

Cytovision (Applied Imaging).

Pentru fiecare caz au fost analizate un număr de minim 16 metafaze. În situaţiile în care au fost depistate anomalii, numărul de celule analizate a fost crescut la 32, 64 sau chiar 96.

REZULTATE

În cazul a 43 de cupluri (16,16%), cariotipul a relevat prezenţa unei anomalii cromozomiale (numerice sau structurale) la unul dintre parteneri: 20 cazuri (7,51%) la cuplurile cu ST, 13 cazuri (4,88%) la cuplurile cu ASR şi 10 cazuri (3,75%) la cuplurile cu NM. In 23 cazuri (8,64%) anomalia a fost decelată la femeie, iar în 20 cazuri (7,51%, la bărbat (tab. I).

Cele mai frecvente anomalii decelate au fost anomaliile cromozomiale de structură echilibrate (ACSE), prezente la 23 cupluri (8,64%), urmate de anomaliile de număr şi de structură ale cromozomului X, identifi-

TABELUL II

Anomalii cromozomiale decelate la 80 de cupluri cu sterilitate (ST)

Tip anomalie cromozomială	**Nr. Total (%) ***	**Femei**	**Bărbaţi**
		Nr. Cazuri (%)	**Nr. Cazuri (%)**
Aneuploidii gonozomale	**8 (10)**	**2 (2,50)** 1 – 45,X/47,XXX 1 – 45,X	**6 (7,50)** 6 – 47,XXY
Anomalii structurale gonozomale	**4 (5)**	**4 (5)** 1- 46,X,i(Xq) 1- 46,X,del(X)(p22.2? pter) 2- 45,X/46,X,i(X)(q10)	-
Anomalii structurale echilibrate - Inversii	**6 (7,50)**	**1 (1,25)** 1-46,XX,inv(9)(p13;q21.2)	**5 (6,25)** 2-46,XY,inv(9) (p13;q21.2) 1-46,XY,inv(9)(p13;q22) 2- 46,XY,inv(16)(p11.1;q21.1)
Alte anomalii	**2 (2,50)**	-	**2 (2,50)** 2- 46,XX
Nr total anomalii	**20 (25)**	**7 (8,75)**	**13 (16,25)**
Variante polimorfice normale	**1 (1,25)**	-	**1 (1,25)** 1-46,XY,9qh+

* procentele au fost calculate în raport cu numărul de cupluri cu ST

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL III

Anomalii cromozomiale decelate la 149 cupluri cu avorturi spontane recurente (ASR)

Tip anomalie cromozomială	Nr. total (%)*	Femei	Bărbaţi
		Nr. cazuri (%)	Nr. cazuri (%)
Aneuploidii gonozomale	4 (2,68)	4 (2,68) 4 - 45,X/46,XX	-
Anomalii structurale echilibrate	9 (5,38)	4 (2,68)	5 (3,35)
- translocaţii robertsoniene	1 (0,67)	1 (7,69) 1 - 46,XX,rob(13;14)(q10;q10)	-
- translocaţii reciproce	1 (0,67)	1 (7,69) 1-46,XX,t(4;7)(q31.3;q31.2)	-
- inserţii	1 (0,67)	-	1 (7,69) 1- 46,XY,ins(5;4)(q13;q27q31)
- inversii	6 (4,02)	2 (1,34) 1-46,XX,inv(9)(p13.3l;q21.2) 1- 46,XX,inv(10)(p11.22;q21.2)	4 (2,68) 1- 46,XY,inv(1)(p11;q12) 1-46,XY,inv(1)(p13;q23) 1- 46,XY,inv(9)(p13q21.2) 1-46,XY,inv(15)(p11.2;q13)
Nr total anomalii	13 (8,72)	8 (5,36)	5 (3,35)
Variante polimorfice normale	2 (1,34)	1 (0,67) 1-46,XX,9qh+	1 1- 46,XY,1qh+

* procentele au fost calculate în raport cu numărul de cupluri cu ASR

cate în cazul a 18 cupluri (6,76%), majoritatea lor fiind reprezentate de monosomia X în mozaic, la femeie şi de trisomia XXY (sindromul Klinefelter) la bărbat (tab. II, III şi IV). În alte 2 cazuri a fost decelat un cariotip 46,XX la bărbat, iar la 3 cupluri (1,12%) au fost decelate variante cromozomiale polimorfice, considerate normale : 9qh+ (2 cazuri) şi 1qh+ (1 caz) (tab. I, II , III).

La 20 de cupluri cu sterilitate (ST) (25% dintre cuplurile cu ST) a fost decelată o anomalie cromozomială, frecvenţa acestora fiind de aproape două ori mai mare la bărbaţi (13 cazuri- 16,25%), faţă de femei (7 cazuri - 8,75%). Cele mai frecvente anomalii decelate în aceste cazuri, au fost anomaliile de număr şi de structură a cromozomului X (12 cazuri- 15%), urmate de ASCE, reprezentate de inversii (6 cazuri - 7,50%) (tab. II).

La 13 (8,72%) dintre cele 149 de cupluri cu avorturi spontane recurente (ASR), a fost decelată o anomalie cromozomială, 8 (5,36%) dintre acestea fiind prezente la femeie. Cele mai frecvente anomalii decelate au fost ACSE (9 cazuri - 5,38%), majoritatea fiind inversii (6 cazuri - 4,02%), urmate de aneuplodii gonozomale (monosomia X în mozaic, 4 cazuri - 2,68%). (tab. III).

În cazul cuplurilor cu nou-născuţi morţi (NM), au fost decelate 10 cazuri cu anomalii (27,02%), cele mai frecvente fiind ACSE (8 cazuri-21,62%), urmate de aneuploidii gonozomale (2 cazuri- 5,40%) (tab. IV).

DISCUŢII

Ponderea anomaliilor cromozomiale decelate la lotul selecţionat al cuplurilor cu TR, a fost mai mare (16,16%), decât cea citată în alte studii similare: 8,9% - Pal (12), 9,04% - Nazmy (13), 5,53% - Espinoza et al (14) şi 1,97% Clementini et al (15,) probabil, datorită selecţiei clinice riguroase făcută anterior investigaţiei citogenetice. Per total, ponderea ACSE a fost mai mare (8,64%), faţă de cea a anomaliilor

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL IV

Anomalii cromozomiale decelate la 37 cupluri cu nou-născuţi morţi (NM)

Tip anomalie cromozomială	Număr (%)*	Femei	Bărbaţi
		Nr. cazuri (%)	Nr. cazuri (%)
Aneuploidii gonozomale	2 (5,40)	1 (2,70) 1- 46,XX/47,XXX/48,XXXX	1 (2,70) 1- 46,XY/47,XYY
Anomalii structurale echilibrate	8 (21,62)	5 (13,51)	3 (8,10)
- translocaţii robertsoniene	2 (5,40)	2 (5,40) 1- 46,XX,rob (14;21)(q10;q10) 1-46,XX, rob (13;22)(q10;q10)	-
- translocaţii reciproce	1 (2,70)	-	1 (2,70) 1- 46,XY,t(6;8)
- inserţii	2 (5,40)	1 (2,70) 1-46,XX,ins(7;6)(p13;q25.2q25.3)	1 1- 46,XY, ins (9;21) (p22;q22? qter)
- inversii	3 (8,10)	2 (5,40) 1 - 46,XX,inv (9)(p22;q22) 1- 46,XX,inv(9)(p13;q21.2),1qh+	1 (2,70) 1- 46,XY,inv (9)(p13;q21.3)
Nr total	10 (27,02)	6 (16,21)	4 (10,81)

* procentele au fost calculate în raport cu numărul de cupluri cu NM

numerice şi structurale ale cromozomului X (6,76%), însă aneuploidiile şi anomaliile de structură ale cromozomului X au fost principala cauză a sterilităţii la cuplurile cu ST, în timp ce ACSE au reprezentat principalul factor etiologic genetic în cazul cuplurilor cu ASR şi NM (tab. II, III şi IV). Datele obţinute sunt concordante cu cele din literatura de specialitate (2, 5, 6).

Din totalul de 43 de anomalii cromozomiale decelate la cuplurile studiate, în 48,83% din cazuri, anomalia a fost prezentă la femeie, iar în 51,16% din cazuri, la bărbat, aceste rezultate fiind concordante cu cele prezentate în studii similare de Espinoza et al (54,7% la femei şi 54,3% la bărbaţi) (14) şi Clementini et al (51,82% la femei şi 48,78% la bărbaţi) (15).

Inversiile (15 cazuri - 5,63%) au fost cele mai frecvente anomalii cromozomiale structurale echilibrate (ACSE) decelate, urmate de translocaţii (5 cazuri - 1,87%). Cea mai frecventă inversie a fost cea a cromozomului 9 (2,63% - 7 cazuri), frecvenţă similară cu cea întâlnită în populaţia generală (1-3%) (tab. II, III şi IV). Inversia cromozomului 9 a fost întâlnită la toate cele trei categorii de cupluri cu TR (ST, ASR, NM), atât la femeie (4 cazuri), cât şi la bărbat (5 cazuri) (tab. II, III şi IV).

Implicarea inversiilor pericentrice ale cromozomului 9, inv(9)(p11q12) sau inv(9)(p11q13) în producerea TR este controversată, acestea fiind considerate variante normale. Numeroase studii efectuate de-a lungul timpului au încercat să elucideze mecanismul patogenic, luându-se în considerare necesitatea identificării purtătorilor inversiei inv(9) produse *de novo* sau a cazurilor familiale de inversie a cromozomului 9 (16, 17, 18, 19). Studiile privind organizarea heterocromatinei din regiunea pericentromerică şi din regiunea proximală a braţelor scurt (p) şi lung (q) ale cromozomului 9, au relevat o omologie între cele două regiuni 9p12 şi 9q13-21.1, în care se produc cel mai frecvent rupturi (*hotspots*), implicate în producerea recombinărilor cromozomiale (20). Multe secvenţe sunt duplicate în regiunea pericentromerică, fiind identificate blocuri mari de duplicaţii segmentale in interiorul şi între cele două regiuni pericentromerice 9p11-12 şi 9q11-12/13. Astfel, cele două regiuni cromozomiale conţin secvenţe identice în

Scanned with OKEN Scanner

proporţie de 97%, ceea ce favorizează recombinările cromozomiale aberante (21).

Cele mai frecvente translocaţii decelate, au fost translocaţiile robertsoniene (1,12% - 3 cazuri), toate fiind identificate la femei. Aceste rezultate au fost similare cu cele găsite în alte studii, raportul dintre purtătorii de translocaţii robertsoniene găsit de Espinoza et al fiind în favoarea femeilor (F : M =3,5 : 1) (14), la fel şi cel găsit de şi Orozco Quinono et al (F : M= 5,5 : 1) (22).

La 2 dintre bărbaţii cu ST şi azoospermie a fost identificat un sindrom de inversiune sexuală (bărbaţi 46,XX), determinat cel mai probabil de translocaţia genei SRY de pe cromozomul Yp pe cromozomul Xp în timpul *crossing over*-lui din meioza paternă.

Datele noastre sunt, în ansamblu, concordante cu alte studii şi relevă importanţa analizei cromozomiale la cuplurile cu TR, mai ales în situaţia în care, din ce în ce mai multe cupluri apelează la tehnici de reproducere asistată (fertilizare in vitro, FIV), ale căror protocoale impun obligatoriu efectuarea cariotipului la ambii membri ai cuplului, înaintea efectuării tehnicii respective.

CONCLUZII

În concluzie, rezultatele studiului nostru retrospectiv, concordante cu datele din literatură, evidenţiază rolul major pe care îl au anomaliile cromozomiale, în producerea TR umane, subliniind în acelaşi timp importanţa analizei cromozomiale pentru diagnosticul etiologic, managementul şi sfatul genetic acordat acestor cupluri, inclusiv în contextul aplicării în viitor a unei tehnici de reproducere asistată (FIV).

BIBLIOGRAFIE

1. Makar RS, Toth TL. The evaluation of infertility. *Am J Clin Pathol* 2002 ; 117 : 95–103.
2. Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Hoffman B, Bradshow K, Cunningham FG. Evaluation of the Infertile Couple. In : Schorge J editor. *Williams Gynecology*. New York : McGraw-Hill's Access Medicine, 2008 : 870-871.
3. Jose-Miller AB, Boyden JW, Frey KA. Infertility. *Am Fam Physician* 2007 ; 75(6) : 849-56.
4. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril* 2009 ; 92(5) : 1520-4.
5. Cunningham G, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Casey B. Abortion. In : Cunningham G editor. *Williams Obstetrics, Twenty-Third Edition*. New York : McGraw-Hill's Access Medicine, 2010 ; 1115-1120.
6. Covic M, Dimofte I, Gorduza EV. Bolile cromozomiale. Editori : Covic M, Stefănescu D, Sandovici I. *Genetică Medicală*. Iaşi : Polirom, 2004 : 347-351.
7. Korteweg FJ, Bouman K, Erwich JJ. Cytogenetic analysis after evaluation of 750 fetal deaths : proposal for diagnostic workup. *Obstet Gynecol*. 2008 ; 111(4) : 865-74.
8. Committee on Genetics. ACOG Committee Opinion No. 383. Evaluation of stillbirths and neonatal deaths. *Gynecol* 2007 ; 110(4) : 963-6.
9. Fryns JP, Van Buggenhout G. Structural chromosome rearrangements in couples with recurrent fetal wastage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998 ; 81 : 171-176
10. Ward KJ. Genetic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000 ; 18(4) : 425-32.
11. Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WI, Battips DM. Chromosome preparation of leucocyte cultured from human perpherial blood. *Exp Cell Res*, 1960 ; 20 : 613-618.
12. Pal S, Ma SO. Normohasiman M et al. Chromosomal abnormalities and reproductive outcome in Malaysian couples with miscarriages. *Singapore Med J* 2009 ; 50(10) : 1009-1013.
13. Nazmy NA. Cytogenetic studies of couples with reproductive failure in Alexandria. Egypt. *J Egypt*

Scanned with OKEN Scanner

Public Health Assoc. 2008 ; 83(3-4) : 255-271.
14. Espinoza JP, Anguiano L, Rivera H. Chromosomal Abnormalities in Couples with Reproductive Disorders. *Gynecol Obstet Invest* 2008 ; 66 : 237-240.
15. Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi, Tiboni GM. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Rep* 2005 ; 2 (2) : 437-442.
16. Etem EO, Yüce H, Erol D. Deveci ŞD, Ceylan GG, Elyas H. Cytogenetic analysis in infertile males with sperm anomalies, *Marmara Med J* 2009 ; 22(3) : 217-224.
17. Rao BV, Kerketta L, Korgaonkar S, Ghosh K. Pericentric inversion of chromosome 9[inv(9)(p12q13)] : Its association with genetic diseases. *Indian J Hum Genet* 2006 ; 12 : 129-32.
18. De la Fuente-Cortés BE, Cerda-Flores RM, Dávila-Rodríguez MI, García-Vielma C, De la Rosa Alvarado RM, Cortés-Gutiérrez EI. Chromosomal abnormalities and polymorphic variants in couples with repeated miscarriage in Mexico. *Reprod Biomed Online* 2009 ; 18(4) : 543-8.
19. Mozdarani H, Meybodim AM, Karimi H. Impact of pericentric inversion of Chromosome 9 [inv (9) (p11q12)] on infertility. *Indian J Hum Genet* 2007 ; (13) : 26-29.
20. Starke H, Seidel J, Henn W et al. Homologous sequences at human chromosome 9 bands p12 and q13-21.1 are involved in different patterns of pericentric rearrangements. *Eur J Hum Genet* 2002 ; 10(12) : 790-800.
21. Humphray SJ, Oliver K, Hunt AR et al. DNA sequence and analysis of human chromosome 9. *Nature* 2004 ; 429(6990) : 369–374.
22. Orozco Quiyono M, Grether P, Zavaleta MJ, Manzanero J. Cytogenetic study in disorders of human reproduction. *Ginecol Obstet Mex* 1994 ; (62) : 23-26.
23. Mozdarani H, Meybodi MA, Zari-Moradi S. A cytogenetic study of couples with recurrent spontaneous abortions and infertile patients with recurrent IVF/ICSI failure. *Indian J Hum Genet* 2008 ; (14) : 1-6.
24. Capková P, Adamová K, Santavá A et al. Importance of genetic testing in couples with reproductive disorders. *Ceska Gynekol* 2004 ; (69) : 66-71.

NOUTĂȚI

MECANISME NON-IMUNOLOGICE ALE INHIBITORILOR DE CALCINEURINĂ EXPLICĂ EFECTUL LOR ANTIPROTEINURIC ÎN GLOMERULOPATIILE GENETICE

A fost raportat că tratamentul cu ciclosporina A (CyA) în combinaţie cu corticosteroizi, inhibitori de enzimă de conversie şi blocanţi ai receptorilor de angiotensină, a dus la scăderea rpoteinuriei la 3 pacienţi cu sindrom nefrotic (NS) datorat mutaţiei *WT1*. tratamentul cu inhibitori de calcineurină a indus o remisiune parţială a proteinurie la câţiva alţi copii cu forme genetice de NS, cum ar fi mutaţii ale genelor podocinei şi fosfolipază C epsilon. CyA a fost raportată de asemenea a fi eficientă la pacienţii cu sindrom Alport. Date recente au arătat că efectul antiproteinuric al CyA în aceste cazuri se poate datora unor mecanisme non-imune. CyA exercită un efect antiproteinuric prin prevenirea degradării proteinei sinaptopodina organizatoare a actinei şi prin downregulation a TRPC6. aceste emcanisme conduc la stabilizarea citoscheletonului de actină în podocitele renale. Acest effect benefic al CyA este interesant dar rezultatele e termen lung privind functionarea si nefrotoxicitatea încă lipsesc. (Bensman A, Niaudet P, Non-immunologic mechanisms of calcineurin inhibitors explan its effects in genetic glomerupopathies, *Ped Nephrol* 2010 ; 25 : 1197-1199).

Mihaela Munteanu

Scanned with OKEN Scanner

TAMOXIFENUL ŞI MODIFICĂRILE ENDOMETRIALE

M. Negoiţă[1], C. Terinte[2], Maria Sultana Mihailovici[2]

1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Disciplina de Morfopatologie

TAMOXIFEN AND ENDOMETRIAL PATHOLOGY (Abstract): Tamoxifen is a nonsteroid antiestrogen, used as adjuvant therapy for carcinoma breast in women with positive estrogen receptor (ER+). In this report we evaluated endometrial histological changes in the women treated with Tamoxifen for breast carcinoma ER+. **Material and method**: We performed transvaginal ultrasonography for the endometrial thickness and biopsy of endometrium on a group of 125 symptomatic women with Tamoxifen therapy for breast carcinoma ER+. The endometrial specimens were histologically processed for histological diagnosis. **Results**: Of all patients, 49.6% had endometrial pathology (women with functional hemorrhage), and 32% had atrophic endometrium. Endometrial pathology was represented by endometrial simple hyperplasia 17.6%, and endometrial complex hyperplasia 8.8%. Endometrial complex hyperplasia with atypia was found in 5.6%, endometrial polyps in 11.2%, endometrial carcinoma in 4.8% and müllerian mixt tumor in 1.6%. **Conclusions**: Endometrial pathology was more likely to be diagnosed in gynecological symptomatic postmenopausal and premenopausal women with breast carcinoma treated with Tamoxifen. Therefore, it is necessary that these patients to be supervise, first, with transvaginal ultrasonography for endometrium, and after, with biopsy of endometrium. All pacients on long term Tamoxifen therapy should be annually screened by endometrial biopsy for endometrial pathology. **Key words**: BREAST CARCINOMA, TAMOXIFEN, ENDOMETRIAL PATHOLOGY

Incidenţa adenocarcinomului endometrial este în creştere, determinat de obezitate, de înaintarea în vârstă şi mai recent de terapia adjuvantă cu Tamoxifen.

Tamoxifenul, un antiestrogen, nonsteroidian de sinteză a fost utilizat cu succes ca terapie adjuvantă, efectuată după tratamentul primar, la femeile în postmenopauză cu cancer de sân, cu receptor estrogen + (ER+). Efectul său benefic în reducerea recurenţei şi creşterea supravieţuirii a fost confirmat de mari trialuri clinice (1).

Actualmente este evaluat ca agent chemoprotector pentru tratamentul femeilor sănătoase, care prezintă un risc crescut de a dezvolta cancer de sân (2).

De-a lungul timpului, în literatura de specialitate, au apărut numeroase rapoarte care au indicat, prin cazuistica studiată, apariţia de modificări endometriale în urma tratamentului de lungă durată cu Tamoxifen (3). Una dintre cele mai semnificative complicaţii ale folosirii Tamoxifenului pe termen lung este dezvoltarea cancerului de endometru, evidenţiindu-se o creştere a riscului cu 7,5% faţă de populaţia generală (4).

Studiului nostru a încercat să evidenţieze modificările histopatologice la nivelul endometrului, apărute la femeile diagnosticate cu cancer de sân şi aflate sub tratament hormonal cu Tamoxifen, concomitent cu analiza leziunilor histopatologice endome-

Scanned with OKEN Scanner

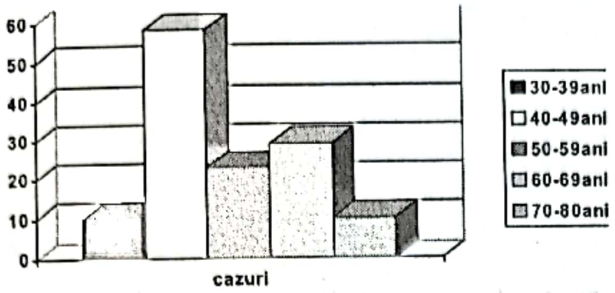


Fig. 1. Distribuţia cazurilor pe grupe de vârstă

triale curente în raport cu durata tratamentului hormonal.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a realizat un studiu în perioada 1995-2009, care a cuprins 125 de paciente prezentate în acest interval de timp, în cadrul Clinicii de Obstetrică şi Ginecologie „Cuza Vodă" din Iaşi, pentru hemoragie disfuncţională apărută sub terapie cu Tamoxifen.

Pacientele au fost diagnosticate anterior cu cancer mamar in stadii diferite, dar cu receptor ER+, pentru care s-a instituit terapie hormonală cu Tamoxifen, post intervenţie chirurgicală în doză de 20-40 mg/zi.

Tehnicile de investigaţie au constat din echografie endovaginală, urmată de recoltare de biopsie endometrială. Produsele de chiuretaj au fost fixate în formaldehidă 10% tamponată şi prelucrate prin includere în parafină. Secţiunile histologice de 4-5μ au fost colorate prin metode uzuale (colorare hematoxilin-eozină şi van Gieson) pentru interpretare şi diagnostic histopatologic.

REZULTATE

Dintre cele125 paciente cu cancer de sân tratate cu Tamoxifen, 104 (87,2%) erau la postmenopauză şi 16 (12,8%) la premenopauză. Grupul de vârstă a fost cuprins între 36-83 de ani, iar media de vârstă a fost de 56 de ani (fig. 1).

Diagnosticul clinic, la toate pacientele din studiu, a fost în momentul recoltării biopsiei endometriale, de hemoragie disfuncţională. Ecografic, s-a observat o creştere în grosime a endometrului peste 8mm

TABELUL I
Modificările histopatologice

Modificări histopatologice	Nr. paciente	Procent (%)
Endometru normal	23	18,4%
Endometru atrofic	40	32%
Polipi endometriali	14	11,2%
Hiperplazie simplă	22	17,6%
Hiperplazie complexă	11	8,8%
Hiperplazie complexă cu atipii	7	5,6%
Adenocarcinom de endometru	6	4,8%
Tumoră mixtă mezodermică	2	1,6%

(cu excepţia cazurilor de atrofie endometrială) cu aspect eterogen şi lacune anecogene difuze în grosimea endometrului, iar uterul a fost mărit de volum.

Durata tratamentului până la apariţia simptomatologiei a fost cuprinsă între 8 şi 72 de luni.

La 23 de paciente (18,4%) nu s-au constatat modificări endometriale. Hiperplazia simplă s-a observat la 22 paciente (17,6%) cu aspect tipic cu numeroase glande cu epiteliu de tip proliferativ pseudostratificat (tab. I).

Histologic, s-a evidenţiat endometru atrofic la 40 de paciente în postmenopauză. În cursul tratamentului cu Tamoxifen, 14 paciente au prezentat polipi endometriali, care histologic prezentau glande, în general neregulate cu epiteliu atrofic sau cu metaplazie eozinofilă. Stroma a fost fibroasă, cu condensări periglandulare (strat cambium).

Cea mai frecventă leziune a fost hiperplazia endometrială (40 de cazuri), din care hiperplazie simplă (22 de cazuri), hiperplazie complexă (11 cazuri) şi hiperplazie atipică (7 cazuri). În hiperplazia complexă fără atipii, glandele prezentau o arhitectură neregulată cu muguri intraglandulari şi în stromă (fig. 2), dar cu epiteliu pseudostratificat cu nuclei uniformi, alungiţi şi polarizaţi. Stroma a fost uşor redusă, mai

Scanned with OKEN Scanner

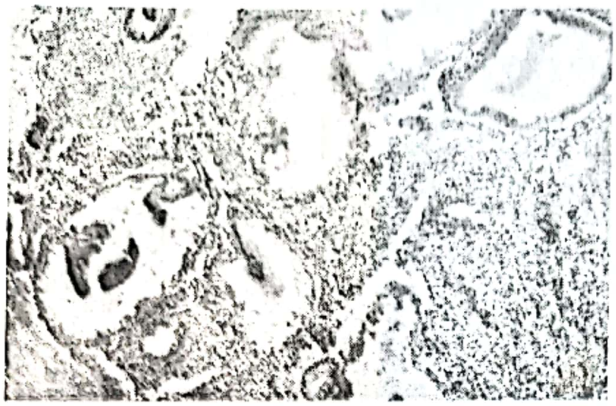


Fig. 2. Hiperplazie endometrială complexă cu muguri epiteliali intraglandulari şi în stromă

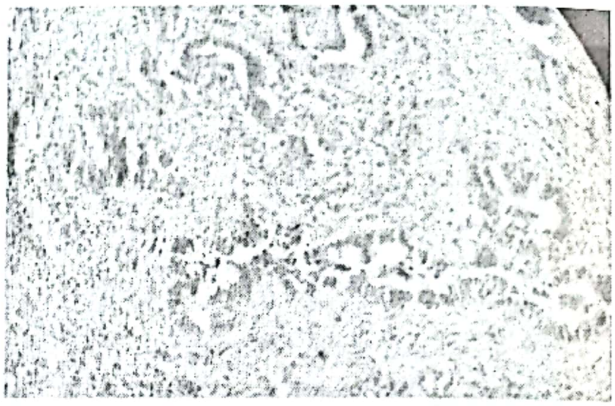


Fig. 3. Hiperplazie endometrială atipică

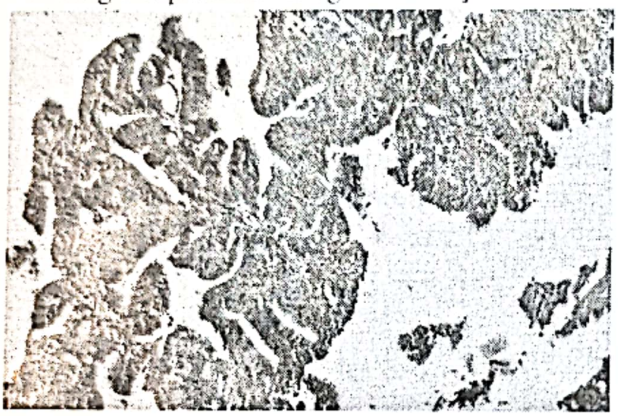


Fig. 4. Adenocarcinom endometrioid papilar

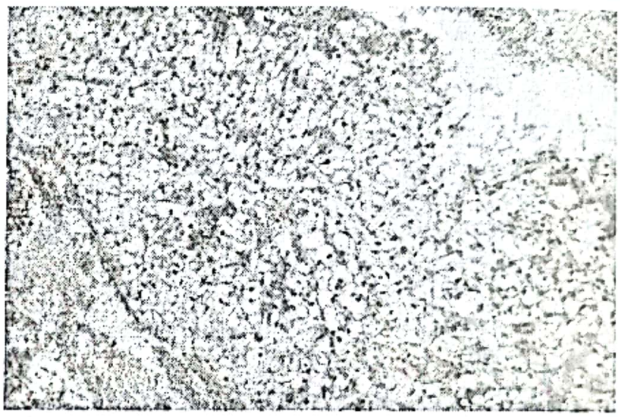


Fig. 5. Adenocarcinom endometrial de tip seros cu tablou histologic solid

ales în focarele cele mai bogate glandular. În hiperplazia atipică (fig. 3), diagnosticul histopatologic s-a bazat pe atipia citologică a epiteliului glandular, ce prezenta pierderea polarităţii nucleare axiale, anizocorie, nucleoli proeminenţi şi cromatină clară sau densă. Aceste aspecte atipice s-au observat în focar, iar stroma a fost redusă, dar prezentă. În cele 6 cazuri de carcinom endometrial, histologic s-au diagnosticat 4 cazuri de adenocarcinom endometrioid de tip I şi II , de tip papilar (fig. 4) şi adenocarcinom de tip seros cu tablou histologic solid (fig. 5).

În două cazuri, transformarea malignă a apărut sub formă de tumoră mixtă mezodermică de tip heterolog cu aspecte carcinomatoase – carcinom seros-papilar cu focare de carcinom scuamocelular keratinizat, asociate cu sarcom stromal, leiomiosarcom, fibrosarcom, condrosarcom şi celule multinucleate, posibil rabdiomioblaste.

DISCUŢII

În literatura de specialitate există numeroase argumente documentate pentru asocierea terapiei cu Tamoxifen şi dezvoltarea de numeroase aspecte patologice endometriale (5).

O astfel de asociere a fost bazată pe observaţia că ratele de incidenţă a endometrului proliferativ, hiperplaziilor endometriale, polipilor endometriali şi carcinomului endometrial au fost mai mari la pacientele cu carcinom de sîn tratate cu Tamoxifen decât la pacientele similare netratate, deşi diferenţa nu a fost statistic semnificativă (5,6,7,8,9,10,11).

În grupul de 125 paciente vârsta medie a fost 56 de ani, cu un maximum grup de vârstă 40-49. Toate pacientele au prezentat sângerări uterine în momentul recoltării,

Scanned with OKEN Scanner

iar în produsul de chiuretaj s-au constatat 81,6% leziuni endometriale - din care 32 % atrofie, 11,2% polipi, 26,4% hiperplazie simplă şi complexă, 5,6% hiperplazie atipică, 4,8% carcinom şi 1,6% tumoră mixtă mezodermică. Cele mai multe leziuni au fost decelate în grupul 40-49 ani, iar chiuretajele au fost efectuate după 24-36 luni de la începutul tratamentului cu Tamoxifen.

În studiul nostru incidenţa de 49,6 % a patologiei endometriale detectată la pacientele simptomatice tratate cu Tamoxifen este mai redusă decât cea din studiile lui Cohen et al., care a utilizat doza de 40mg/zi (11).

Cel mai mare risc cumulativ al dezvoltării leziunilor endometriale a survenit la 36 luni de utilizare a Tamoxifenului, iar leziunile frecvente au fost polipi endometriali, hiperplaziile simple, complexe şi cu atipii. În cazuistica noastră cazurile de apariţie a carcinomului endometrial a fost după 5 ani de administrare zilnică a 40 mg de Tamoxifen.

Studiul prezent confirmă datele din literatură legate de efectul inductiv lezional al terapiei cu Tamoxifen, administrat pe termen lung, asupra endometrului.

CONCLUZII

După maxim 36 luni terapie cu Tamoxifen, toate pacientele ar trebui supravegheate prin sonografie transvaginală, urmată de chiuretaj biopsic, dacă aspectele sonografice sunt patologice. Beneficiile utilizării tratamentului cu Tamoxifen sunt deosebit de importante, deoarece reduce recurenţa şi apariţia de noi carcinoame în sânul controlateral.

BIBLIOGRAFIE

1. Cohen I, Rosen DJD, Shapira J et al., Endometrial changes in postmenopausal women treated with tamoxifen for breast cancer. *Br J Obstet Gynecol.* 1993; 100: 567–570.
2. Cheng W-F, Lin H-H, Tong P-I et al., Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and non-treated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol*, 1997; 66: 233–237.
3. Wolf DM and Jordan VC., Gynecologic complications associated with long-term adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. *Gynecol Oncol*, 1992; 45: 118–128.
4. Bergman L, Beelen MLR, Galee MPW et al., Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Lancet*, 2000; 356: 881–887.
5. Cohen I, Rosen DJD, Altaras M et al., Tamoxifen treatment in premenopausal breast cancer patients may be associated with ovarian overstimulation, cystic formations and fibroid over growth. *Br J Cancer*, 1994; 69: 620–621.
6. Ismail SM. Pathology of endometrium treated with tamoxifen. *J Clin Pathol*, 1994; 47: 827–833.
7. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ et al., Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomized breast cancer prevention trial. *Lancet*, 1994; 343: 1318–1321.
8. Gibson LE, Barakat RR, Venkatraman ES, et al., Endometrial pathology at dilation and curettage in breast cancer patients: Comparison of tamoxifen users and nonusers. *Cancer J Sci Am*, 1995; 2: 35-38.
9. Hann LE, Giess CS, Bach AM, Tao Y, Baum HJ, Barakat RR., Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: correlation with clinical and pathologic findings. *AJR*, 1997; 168: 657-661
10. Cohen I, Beyth Y and Shapira J, High frequency of adenomyosis in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Gynecol Obstet Invest*, 1997; 44: 200–205.
11. Cohen I, Perel E, Tepper R et al. Dose-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathologies in postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 1999; 53: 255–262.

Scanned with OKEN Scanner

IMMUNOCHEMICAL ASSESSMENT OF P16 AND HPV L1 CAPSID PROTEIN IN CERVICAL SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESIONS

Raluca Balan[1], Simona Giuşcă[1], Irina Draga Căruntu[1], V. Gheorghiţă[2], D. Neacşu[3], Cornelia Amălinei[1]

"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi

School of Medicine

1. Department of Morphology

"Elena Doamnă" Clinical Hospital of Obstetrics and Gynecology Iaşi

2. Department of Obstetrics and Gynecology

County Emergency Hospital Buzău

3. Department of Obstetrics and Gynecology

IMMUNOCHEMICAL ASSESSMENT OF p16 AND HPV L1 CAPSID PROTEIN IN CERVICAL INTRAEPITHELIAL LESIONS (Abstract): The behavior of the cervical squamous intraepithelial lesions cannot be predicted, many of them, particularly of the low grade type, may disappear without treatment. Invasive cervical carcinoma occurs in approximately 10% of the intraepithelial precursor lesions, being strongly associated with HPV infection. The aim of this study was to make a comparative assessment between immunohistochemical and immunocytochemical expression of p16 and L1 HPV capsid protein respectively, in low grade and high grade cervical squamous intraepithelial lesions. **Material and method**: The study involved 20 patients with cytological diagnosis of LSIL/CIN1 (low grade squamous intraepithelial lesion/cervical intraepithelial neoplasia) and HSIL (CIN2 and CIN3) (high grade squamous intraepithelial lesion), which underwent a subsequent cervical biopsy. The conventional smears were evaluated for the immunoexpression of L1HPV protein and the corresponding biopsies for the immunoexpression of p16. **Results**: The HPV L1 capsid protein was expressed in 46% of LSIL and 24% of HSIL. P16 was positive in 68% of LSIL, 84% of CIN2 and 100% of CIN3. The correlative analysis of p16 status and protein L1HPV expression can be very useful in the assessment of progression risk of cervical squamous intraepithelial lesions. **Key words**: HPV, L1 CAPSID PROTEIN, p16, LSIL, HSIL

It is now accepted that invasive cervical squamous carcinomas and the correspondent precursor lesions are determined by specific types of Human papillomavirus (HPV), especially high oncogenic risk types, which infect the anogenital tract. At present, the proportion of cervical carcinoma attributed to HPV infection is estimated to 99%. Many observations have indicated the importance of immune response in HPV infection. Antibodies against capsid proteins of different types of HPV have been previously studied, using fusion bacterial proteins or chemically synthesized peptides (1,2). As an essential condition of these studies, HPV infecting type has to be detected. Until recently, the detection of HPV type in a certain tissue was performed by hybridization arrays with nucleic acids. Polymerase chain reaction (PCR) was developed as a more specific and sensitive method of HPV DNA amplification, used either for general detection or for the HPV typing, particularly in genital infections. The issue of quantification is the main limit of the procedure, the distinction between latent subclinical infection and evident clinical lesions being difficult. As an alternative to

Scanned with OKEN Scanner

hybridization and PCR, the immunologic detection of viral capsid antigens can be used for the diagnostic of productive HPV infections.

The tumor suppressor protein p16 is a cyclin-dependent kinase inhibitor that regulates transition from the G1 to the S phase of the cell cycle (3,4).

The high immunoexpression of the p16 was previously reported to be characteristic for dysplastic and neoplastic epithelium of the cervix (5,6,7). P16 overexpression slows down the cell cycle by inactivating the cyclin--dependent kinases that phosphorylate retinoblastoma protein (pRb) (8,9). The viral oncogenes E6 and E7 of HPV, whose expression is associated with malignant transformation of the cervical epithelial cells (10,11), have the ability to bind and inactivate pRb which, in turn, influence the p16 expression in cervical intraepithelial squamous lesions (SIL) (12). Recent studies have proposed that p16 is a useful marker for HR (high risk)-HPV type related cervical neoplasia (9,13) and for predicting SIL progression (14,15).

The behavior of the cervical squamous intraepithelial lesions cannot be predicted, many of them, particularly of the low grade type, may disappear without treatment. Invasive cervical carcinoma occurs in approximately 10% of the intraepithelial precursor lesions, being strongly associated with HPV infection (16,17,18). The aim of this study was to make a comparative assessment between immunohistochemical and immunocytochemical expression of p16 and L1 HPV capsid protein respectively, in low grade and high grade cervical squamous intraepithelial lesions in order to determine, by clinico-morphological correlations, their practical applicability in patients diagnosis and follow-up.

MATERIALS AND METHODS

Twenty patients were included in our study, 10 cases with cytological diagnosis of LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) and 10 cases with HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion), which underwent a subsequent cervical biopsy. The cervico-vaginal smears were fixed and stained using Papanicolaou method. The conventional smears were evaluated for the immunoexpression of L1HPV capsid protein and the corresponding biopsies for the immunoexpression of p16.

After Pap cytodiagnosis, the cervico-vaginal smears were used to detect HPV L1 capsid protein by immunocytochemistry, using the monoclonal antibodies (Cytoactiv HPV L1 High Risk Set REF SCA0850, Cytoimmun Diagnostics GmbH) in a standardized protocol. Epithelial cells with positive nuclear staining were scored as positive, considering one stained nucleus enough for scoring.

The cervical biopsies were investigated by routine histopathological exam and by immunohistochemistry, using p16-D25 antibodies. Collected tissues were fixed for 24 hours in buffered formalin and processed for paraffin embedding. Serial sections of 4-5 μm were dewaxed and stained with Hematoxylin-Eosin. After performing the standard histopathologic exam, supplementary sections were used for immunohistochemical exam. Heat-induced epitope retrieval technique was performed using Target Retrieval Solution pH 6 (code S1700, DAKO, Denmark). After blocking the endogenous peroxidase and non-specific binding, the sections were incubated with one of the primary antibodies, anti-p16 mouse monoclonal antibody (clone D25, code sc-81613, Santa Cruz, USA), dilution range 1 : 100. The immune reaction was amplified using the appropriate secondary antibody and the Streptavidin–Biotin– Peroxidase HRP complex (code K5001, DAKO, Denmark). Sections were then developed using 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrocloride chromogen (DAB) (code K5001, DAKO, Denmark), under microscope control. The sections were finally counterstained with Mayer's Hematoxylin. Negative control was also performed.

Scanned with OKEN Scanner

TABLE I
p16 Immunohistochemical score

Score	p16
0	none
1	Weak (<25% immunopositivity)
2	Moderate (25-75% immunopositivity)
3	Intense (75-100% immunopositivity)

The quality control represented by external and internal negative and positive controls was necessary to monitor the accuracy of tissue processing, staining procedures and reagents effectiveness. The primary antibody specificity sought to be assesed by their negative controls.

Protein p16 was scored based upon the estimated proportion of immunopositive cells (table I).

RESULTS

In our study, the histopathological diagnoses were consistent with the cytodiagnoses, as follows : 10 cases with LSIL (CIN1) and 10 cases with HSIL (4 cases CIN2 and 6 cases CIN3).

HPV infection was morphologically confirmed by the presence of cytopatic HPV effect (koilocytes) in the smears and biopsies.

The p16 staining pattern was predominantly nuclear with occasional cytoplasmic positivity. Most cases presented heterogeneity of staining with positive cells admixed with negative cells.

From all cervical biopsies, p16 was positive in 68% of LSIL, 84% of CIN2 and 100% of CIN3. The proportion of biopsies with intense immunoexpression of p16 increased with the severity of cytological abnormality. In HSIL cases, the staining distribution was as follows : 65% full thickness (figure 3), 35% basal and intermediate. The staining intensity for HSIL cases was strong in 80% (figures 1, 3), moderate in 16%, and weak in 4% accordingly. Regarding LSIL category, the staining distribution was basal in 75% of cases and occasional in the remaining 25%. There was no LSIL case with full thickness of p16 positivity. The staining intensity of LSIL cases was strong in 20% (figures 2, 4, 5), moderate in 13%, and weak in 67%.

From all cervical smears, the HPV L1 capsid protein was expressed in 46% of LSIL and 24% of HSIL. Expression of L1-capsid proteins was significantly reduced for HPV positive HSIL. In HPV positive LSIL, no significant reduction of L1 capsid protein expression could be demonstrated.

Positive reaction was characterized by the strong staining of the whole nucleus, surrounded by a cytoplasm with no background. In most cases, positive reaction for HR-HPV L1 was positive in typical koilocytes or in dyskeratocytes, presenting nuclear characteristics for HSIL (CIN 2 or CIN 3). In LSIL cases, the positivity of the nuclei was presented only in typical koilocytes (figure 6).

All HPV-positive cases (with morphologic evidence of HPV infection) were also p16-positive, but no significant relationship between HPV infection immunopositivity (active infection) and the intensity and distribution of p16 was found.

DISCUSSIONS

L1 capsid protein is expressed in the active phase of HPV infection and is necessary in viral cellular cycle completion. Consequently, viral protein detection, by immunohistochemical reaction is an evidence of active HPV infection in examined tissue (19). L1 viral capsid protein is considered a major target of the cellular immune

Scanned with OKEN Scanner

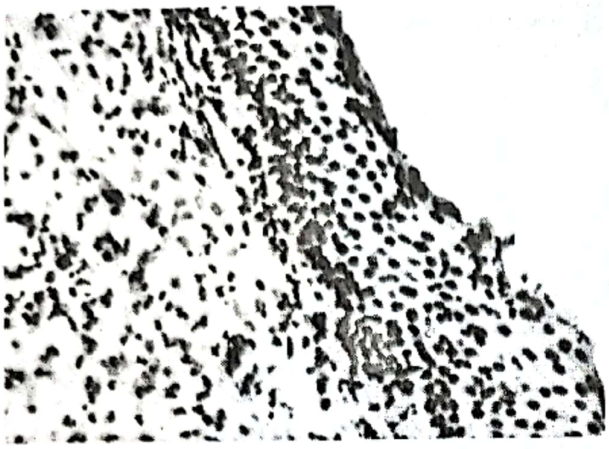


Fig. 1. HSIL (CIN2), strong p16 immunostaining (x10)

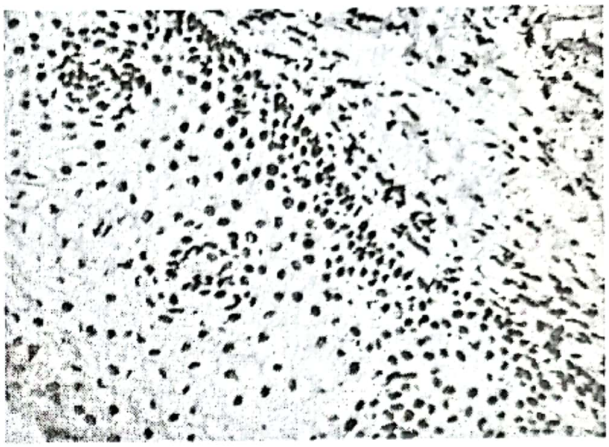


Fig. 2. LSIL, strong p16 immunostaining (x10)

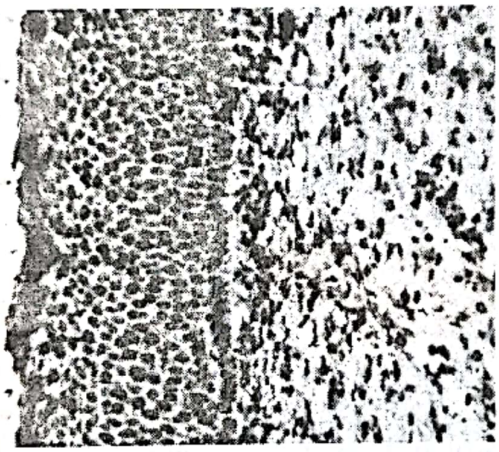


Fig. 3. HSIL (CIN3), strong full thickness p16 immunostaining (x10)

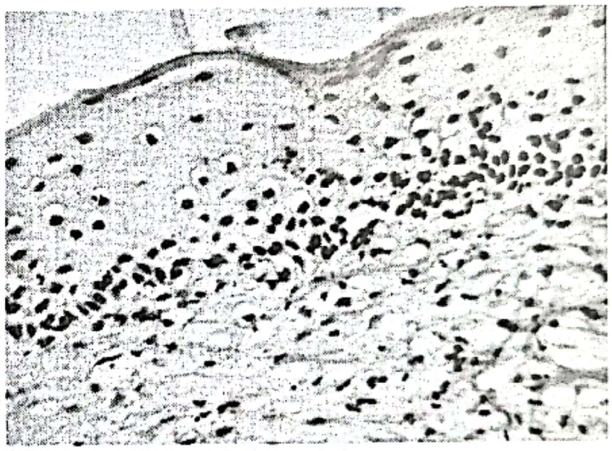


Fig. 4. LSIL, strong p16 immunostaining (x10)

response (20). LSIL and moderate SIL without immunohistochemically detected L1 are correlated, in more than 80% of cases, with dysplasia progression. Griesser et al. certify these aspects, highlighting that minor and moderate lesions without L1 capsid protein expression are significantly more exposed to a progression in comparison to L1 positive cases (21). Most probably, the lack of HPV antigen is determined by a weak protein synthesis, under immunohistochemical test minimum level. As L1 represents the major target of the immune cellular response (22), its deficient translation may result in an inefficient depuration of the infected cells, promoting viral DNA integration in host cellular genome and the transformation of immature epithelial cells. The observation that the decrease of the HPV16 capsid positivity in cervical cancer patients' serum is an indicator of a poor prognosis sustains the importance of a specific humoral response. Immunohistochemical detection of L1 capsid, on conventional Papanicolau smears, may consequently indicate the locally induced defence status on HPV infection and may offer prognosis information, mainly in LSIL lesions.

From all cervical smears, our data revealed that the HPV L1 capsid protein was expressed in 46% of LSIL and 24% of HSIL. Expression of L1-capsid proteins was significantly reduced for HPV positive HSIL. In HPV positive LSIL, no significant reduction of L1 capsid protein expression could be demonstrated. Because of the low rate of

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 5. LSIL, strong p16 immunostaining (x20)

Fig. 6. LSIL, HPV L1 positive (x100)

HR-HPV L1 positivity found in LSIL cases in our study, we can admit that HPV is not helpful in grading cervical SIL, which is in accordance with the literature data (12).

In our study, patients' mean age was 34 years. This fact is consistent with the literature data, where it has been demonstrated that the prevalence of HPV infection varies with age and geographical region, reaching highest rates below 35 years of age (23).

The presence of L1 HPV positively stained nuclei of squamous epithelial cells could be correlated with the clinical course. Expression of L1-capsid proteins was significantly reduced for HPV positive HSIL. In HPV positive LSIL, no significant reduction of L1 capsid protein expression could be demonstrated. Mild and moderate dysplastic cervical lesions without immunohistochemical positive reaction of HPV L1 capsid protein are more likely to progress as compared to positive cases (21). Researches consider that lack of detectable HPV antigen in the Pap smears is due to low protein synthesis in squamous epithelial cells below the limit of the immunocytochemical test. The loss of L1 capsid protein immunoexpression can be the result of the integration of the viral DNA into the human genome. Although most of cervical carcinomas show integration of viral DNA, it is detectable only in a small proportion of LSIL and HSIL (24). As was already reported in the literature (20), perhaps there are additional control mechanisms which lead to the L1-negative immunoexpression in the mentioned cases.

The development of viral capsid antigen L1 depends upon transcriptional factors which only can be expressed during maturation process from basal epithelial cell to superficial epithelial cell (19). In HSIL, the natural structure as well as maturation of the epithelium are disturbed, thus the dysplastic basal squamous cells represent the predominant cell type with reduced L1 capsid protein expression.

P16 is a highly sensitive marker for cervical epithelial dysplasia. Strong and full thickness staining of p16 in the cervix epithelium is highly supportive of HSIL, while weak and basal/rare staining favors LSIL (4).

In our study, from all cervical biopsies, p16 was positive in 68% of LSIL, 84% of CIN2 and 100% of CIN3. The proportion of biopsies with intense immunoexpression of p16 increased with the severity of cytological abnormality. Our results are consistent with the data reported in the literature (25, 26, 27, 28).

As previously reported (14), we also found that all cases morphological HPV positive expressed the p16 protein. No significant relationship between HPV infection immu-

Scanned with OKEN Scanner

nopositivity (active infection) and the intensity and distribution of p16 was found. This is also supported by Lin et al. (29), who admitted that p16 expression in cervical squamous and glandular epithelium is the marker of dysplasia or malignancy irrespective of the HPV infection status.

Other studies reported the existence of a significant association between cervical squamous intraepithelial lesion grade and p16 intensity and distribution of the immunostaining (30, 31). Regarding the localization of p16 staining, there are authors who report predominant cytoplasmic staining (7) as well as predominant nuclear staining (32, 33), or a combination of both patterns (34).

According to our results, we cannot formulate any definitive statements regarding the applications of p16 in routine practice, excepting its recognized value in certifying the diagnosis of doubtful cases.

CONCLUSIONS

The immunoexpression of L1 HPV has clinical application in the progression assessment of the cervical precancerous lesions without a correlation to the grade of the cervical SIL. The analysis of p16 status, in parallel with protein expression L1 HPV, can be very useful in the assessment of progression risk of cervical squamous intraepithelial lesions.

ACKNOWLEDGEMENTS

The research was funded by the National Council for Scientific Research in Higher Education, grant IDEI 2036/2008.

REFERENCES

1. Sapp M, Kraus U, Volpers Ch, Snijders PJF, Walboomers JMM, Streeck REE. Analysis of type-restricted and cross-reactive epitopes on virus-like particles of human papillomavirus type 33 and in infected tissues using monoclonal antibodies to the major capsid protein. *J Gen Virol* 1994 ; 75 : 3375-3383.
2. Comerford SA, McCance DJ, Dougan G, Tite JP. Identification of T- and B-cell epitopes of the E7 protein of human papillomavirus type 16. *J Virol* 1991 ; 65 (9) : 4681-4690.
3. Ortega S, Malumbres M, Barbacid M. Cyclin D-dependent kinases INK4 inhibitors and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2002 ; 1602 : 73-87.
4. Walts AE, Bose S. p16, Ki-67, and BD ProEx™C immunostaining : a practical approach for diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Human Pathology* 2009 ; 40 : 957-964.
5. Volgareva G, Zavalishina L, Andreeva Y et al. Protein p16 as a marker of dysplastic and neoplastic alterations in cervical epithelial cells. *BMC Cancer* 2004 ; 31 : 4-58.
6. Bibbo M, Klump WJ, DeCecco J, Kovatich AJ. Procedure for immunocytochemical detection ofP16INK4A antigen in thin-layer, liquid-based specimens. *Acta Cytol* 2002 ; 46 (1) : 25-29.
7. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D et al. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 2001 ; 92 (2) : 276-284.
8. Serrano M, Hannon GJ, Beach D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. *Nature* 1993 ; 366 : 704-707.
9. Koh J, Enders GH, Dynlacht BD, Harlow E. Tumour-derived p16 alleles encoding proteins defective in cell-cycle inhibition. *Nature* 1995 ; 375 : 506-510.
10. Stoler MH. Human papillomavirus and cervical neoplasia : a model for carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 2000 ; 19 : 16-28.
11. Zur Hausen H. Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994 ; 186 : 131-156.
12. Yildiz YZ, Usubutun A, Firat P, Ayhan A, Kucukali T. Efficiency of immunohistochemical p16 expression and HPV typing in cervical squamous intraepithelial lesion grading and review of the p16 literature. *Path Res Pract* 2007 ; 203 : 445-449.
13. Liaw KL, Glass AG, Manos MM et al. Detection of human papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst* 1999 ; 91 : 954-960.
14. Murphy N, Ring M, Heffron CC et al. P16INK4a, CDC6, and MCM5 : predictive biomarkers in cervical prevesical and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2005 ; 5 (5) : 525-534.

Scanned with OKEN Scanner

15. Guimaraes MC, Goncalves MA, Soares CP, Betini JS, Duarte RA, Soares EG. Immunohistochemical expression of p16INK4a and bcl-2according to HPV type and to the progression of cervical squamous intraepithelial lesions. *J Histochem Cytochem* 2005; 53 (4): 509–516.
16. Koss LG, Stewart FW, Foote FW et al. Some histological aspects of behavior of epidermoid carcinoma in situ and related lesions of uterine cervix. A long-term prospective study. *Cancer* 1963; 16: 1160-1211.
17. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. A critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-192.
18. Herbert A, Smith JAE. Cervical intraepithelial neoplasia grade III (CIN III) and invasive cervical carcinoma: the yawning gap revisited and the treatment of risk. *Cytopathology* 1999; 10: 161-170.
19. Gu W, Ding J, Wang X, de Kluyver RL et al. Generalized substitution of isoencoding codons shortens the duration of papillomavirus L1 protein expression in transiently gene-transfected keratinocytes due to cell differentiation. *Nucleic Acids Res* 2007; 35 (14): 4820-4832.
20. Melsheimer P, Kaul S, Dobeck S, Bastert G. Immunocytochemical detection of human papillomavirus high risk type L1 capsid proteins in LSIL and HSIL as compared with detection of HPV L1 DNA. *Acta Cytologica* 2003; 47: 124-128.
21. Griesser H, Sander H, Hielfrich R, Moser B, Schenk U. Correlation of immunochemical detection of HPV L1 capsid protein in pap smears with regression of high-risk HPV positive mild/moderate dysplasia. *Anal Quant Cytol Histol* 2004; 26 (5): 241-245.
22. Steele JC, Roberts S, Rookes MS, Gallimore PH. Detection of $CD4^+$- and $CD8^+$-T-Cell responses to human papillomavirus type 1 antigens expressed at various stages of the virus life cycle by using an enzyme-linked immunospot assay of gamma interferon release. *J Virol* 2002; 76: 6027-6036.
23. Cox JT, Evaluating the role of HPV testing for women with equivocal Papanicolaou test findings. *JAMA* 1999; 281: 1645-1647.
24. Klaes R, Woerner SM, Ridder R et al. Detection of high-risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated papillomavirus oncogenes. *Cancer Res* 1999; 59 (24): 6132-6136.
25. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M et al. $p16^{INK4a}$ immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2009; 35 (3): 210–220.
26. Missaoui N, Hmissa S, Sankaranarayanan R et al. p16INK4A overexpression is a useful marker for uterine cervix lesions. *Ann Biol Clin* 2010; 68 (4): 409-414.
27. Ungureanu C, Socolov D, Anton G, Mihailovici MS, Teleman S. Immunocytochemical expression of p16 and HPV L1 capsid proteins as predictive markers of the cervical lesions progression risk. *Rom J Morphol Embryol* 2010; 51 (3): 497-503.
28. Bleotu C, Botezatu A, Goia CD et al. P16INK4A—A possible marker in HPV persistence screening. *Roum Arch Microbiol Immunol* 2009; 68 (3): 183-189.
29. Lin ZH, Shen XH, Jin J et al. Human papillomavirus genotyping by oligonucleotide microarray and p16INK4A expression in uterine cervical intraepithelial neoplasm and invasive carcinoma in Korean women. *Pathol Int* 2005; 55: 491–496.
30. Lambert AP, Anschau F, Schmitt VM. P16(INK4A) expression in cervical premalignant and malignant lesions. *Exp Mol Pathol* 2006; 80 (2): 192–196.
31. Kalof AN, Evans MF, Simmons-Arnold L et al. P16INK4A immunoexpression and HPV in situ hybridization signal patterns: potential markers of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2005; 29 (5): 674–679.
32. Rocha AS, Bozzetti MC, Kirschnick LS, Edelweiss MI. Antibody anti-p16(INK4a) in cervical cytology. *Acta Cytol* 2009; 53 (3): 253-262.
33. Kurshumliu F, Thorns C, Gashi-Luci L. p16INK4A in routine practice as a marker of cervical epithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2009; 115 (1): 127-131.
34. Murphy N, Ring M, Killalea AG et al. P16INK4A as a marker for cervical dyskaryosis: CIN and cGIN in cervical biopsies and ThinPrepTM smears. *J Clin Pathol* 2003; 56: 56–63.

Scanned with OKEN Scanner

EVALUĂRI CLINICO-EPIDEMIOLOGICE, RETRO-PROSPECTIVE ASUPRA INCIDENŢEI ŞI PREVALENŢEI UNOR MALFORMAŢII CONGENITALE DE CORD, PE UN LOT DE 1570 DE COPII, NĂSCUŢI ÎN JUDEŢUL ŞI ÎN MUNICIPIUL IAŞI, ÎN PERIOADA 2000-2009

Alina Andreea Andreescu Chiosac[1], E.V. Gorduza[2], Maria Stamatin[3], Otilia Novac[4], A. Ivan[5]

1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Disciplina de Genetică Medicală
3. Disciplina de Neonatologie
4. Disciplina de Medicină de Familie Copii
5. Disciplina de Asistenţă Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie

CLINICAL EPIDEMIOLOGICAL RETRO PROSPECTIVE STUDIES ON THE INCIDENCE AND PREVALENCE OF CARDIAC CONGENITAL ABNORMALITIES IN A GROUP OF 1570 CHILDREN, BORN IN IAŞI BETWEEN 2000 - 2009 (Abstract): **Material and method**: The study has been conducted on a period of ten years and it included 1570 children with congenital abnormalities (CA), of which 371 (24%) were cardiac abnormalities, 312 (20%) were skeletal abnormalities, 55 (3%) were Down Syndrome and 832 (53%) were other pathologies. **Results**: 48% of the 371 children that were diagnosed with cardiac CA were males, while 52% were females; 52% of the children were from the city, while 48% were from the country-side; 42% of the children have been born prematurely, while 58% of them have been born at normal term. 38% of the children had an APGAR score lower than 7 and 62% of them had an APGAR score higher than 7. Of the total number of births, 72% were caesarian births and 28% were natural births. The different types of Cardiac CA that have been encountered in the study were atrioventricular canal (56%), transposition of the great vessels (18%), common arterial trunk (10%), atrial septal defect (8%), ventricular septal defect (5%) and tetralogy of Fallot (3%). 66% of the total number of deaths were represented by those with cardiac pathology, 21% were caused by hydrocephalus, 7% were caused by diaphragmatic hernia, 4% had renal CA, while 2% were caused by other pathologies. **Key words**: CARDIAC CONGENITAL ABNORMALITIES, PREVALENCE, PREVENTION

Malformaţiile cardiace congenitale (MCC) reprezintă anomaliile structurale cu perturbări funcţionale ale inimii prezente la naştere, ca rezultat al unei alterări a dezvoltării embriologice cardiovasculare, apărute în perioada cardiogenezei (1,2).

Majoritatea MCC îşi au originea în morfogeneza anormală a tubului cardiac primitiv în primele 50 de zile ale vieţii embrionare (3).

Există relaţii strânse între modificările structurale şi funcţia cardiovasculară, iar trecerea de la circulaţia fetală la cea a nou-născutului ameliorează sau agravează unele MCC (4).

Grupul de studiu EUROSCAN a evidenţiat că rata diagnosticului prenatal al malformaţiilor congenitale variază foarte mult în

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

Distribuţia cazurilor de malformaţii congenitale, înregistrate la Spitalul Clinic „Cuza Vodă", Iaşi, în perioada 2000-2009

Anul	Nr. Cazuri	Cardiace		Scheletice		Sindrom Down		Altele	
		Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
2000	11	4	36	3	28	0	0	4	36
2001	110	20	18	17	15	9	8	64	58
2002	115	31	27	27	23	3	3	54	47
2003	152	36	24	33	22	3	2	80	53
2004	221	45	20	56	25	6	3	114	52
2005	257	49	19	45	18	7	3	156	61
2006	243	55	23	38	16	9	4	141	58
2007	301	81	27	79	26	9	3	132	44
2008	143	49	34	13	9	7	5	74	52
2009	17	1	6	1	6	2	12	13	76

(*) Pentru valori mai mici de 10, proporţiile sunt orientative.

funcţie de frecvenţa efectuării screening-ului ecografic fetal (5).

În ţările cu experienţă în supravegherea ecografică a sarcinii s-a ajuns la concluzia că registrul de MCC nu aduce date suficiente privind valorile de prevalenţă deoarece unele cazuri subclinice rămân nediagnosticate (bicuspidia valvelor aortice), altele nu sunt înregistrate (malformaţiile grave care au determinat moartea intrauterină a fătului), iar diagnosticul prenatal a condus la întreruperea sarcinilor cu feţi suferind de MCC cu rezultate terapeutice incerte (sindromul de cord stâng hipoplazic). Cu toţi aceşti factori care influenţează prevalenţa MCC, indiferent de locul unde s-a evaluat, aceasta pare să fie de 5-8/1000 naşteri (5).

În România, absenţa efectuării, prin program, a screening-ului ecografic fetal, creează dificultate în a cunoaşte rata diagnosticului prenatal al malformaţiilor congenitale (6).

Astfel se estimează că se nasc anual, aproximativ 1.500-1.600 de copii cu MCC, dintre care, 850-950 necesită corecţie chirurgicală. Doar 30% din cazuri sunt rezolvate în România (7).

MATERIAL ŞI METODĂ

Cercetările au inclus 1570 de copii diagnosticaţi cu malformaţii congenitale (Mcg) în Maternitatea „Cuza Vodă" din Iaşi, în perioada 2000-2009.

Culegerea informaţiilor s-a realizat prin colaborarea cu serviciile de statistică medicală ale clinicii şi prin studierea registrelor de evidenţă a copiilor cu Mcg, din cadrul secţiei de neonatologie.

Cazurile incluse în studiu au fost analizate în raport cu: sexul, mediul de proveniență (rural, urban), felul naşterii (naturală, cezariană), greutatea la naştere (<2700 g, >2700 g), vârsta gestaţională (<37 săptămâni, >37 săptămâni) şi scorul APGAR (<7, >7), urmat de evidenţierea ponderii fiecărui tip MCC şi decesele induse de acestea.

Prelucrarea şi interpretarea rezultatelor s-a realizat prin metode epidemiologice, clinice, statistico-matematice şi computerizate.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. Ponderea MCC din totalul Mcg raportate la maternitatea "Cuza Vodă" Iaşi, în perioada 2000-2009.

În cei 10 ani luaţi în studiu au fost raportate 1570 cazuri de Mcg, dintre care 371 (24%) cardiace, 312 (20%) scheletice, 55 (3%) sindrom Down şi 832 (53%) alte patologii. S-a constatat o preponderenţă anuală a MCC. Astfel, am observat că cele mai multe afecţiuni de natură cardiacă au fost înregistrate în anul 2000 (36%) şi în 2008 (34%), pentru ca în ceilalţi ani prevalenţa

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL II

Distribuţia anuală a cazurilor de malformaţii congenitale cardiace, în funcţie de mediul de proveniență şi sex, raportate la Spitalul Clinic „Cuza Vodă", Iaşi, în perioada 2000-2009

Anul	Nr. Cazuri MCC	Mediul de proveniență				Sex			
		Urban		Rural		M		F	
		Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
2000	4	1	25	3	75	0		4	100
2001	20	9	45	11	55	9	45	11	55
2002	31	15	48	16	52	18	58	13	42
2003	36	19	53	17	47	19	53	17	47
2004	45	27	60	18	40	17	38	28	62
2005	49	25	51	24	49	23	47	26	53
2006	55	24	44	31	56	21	38	34	62
2007	81	45	56	36	44	44	54	37	46
2008	49	28	57	21	43	25	51	24	49
2009	1	1	100	0	0	1	100	0	0

(*) Pentru valori mai mici de 10, proporţiile sunt orientative.

cazurilor să înregistreze valori de 20%.

Raportându-mă la Mcg scheletice, acestea ocupă un loc imediat următor celor cardiace, însumând 20% din total, cu un maxim în anul 2000 (28%) şi un minim în 2009 (6%). Cele mai frecvente au fost displaziile congenitale de şold, piciorul strâmb congenital şi polidactilia sau sindactilia. Sindromul Down a înregistrat o creştere a prevalenţei în anii 2001(8%) şi 2009 (12%). Printre celelalte Mcg înregistrate, în ordinea frecvenţei s-au situat: hidrocefalia, cele renale, herniile diafragmatice (tab. I).

2. Repartiţia pe sex şi mediul de proveniență.

În cei 10 ani luaţi în studiu, din cei 371 de copii cu MCC, 194 (52%) au fost de sex feminin şi 177 (48%) masculin, 194 (52%) proveneau din mediul urban şi 177 (48%) din rural (tab. II).

3. Analiza repartiţiei în relaţie cu greutatea înregistrată la naştere şi vârsta gestaţională.

Din totalul de 371 de copii diagnosticaţi la naştere cu MCC, am observat că 205 (55%) au avut o greutate < 2700 grame, cu o prevalenţă crescută in anul 2008 (37%). Din cei 166 (45%) care au avut o greutate > 2700 grame, s-a înregistrat o creştere semnificativă în anul 2001 (90%).

În aceeaşi perioadă de 10 ani, 154 (42%) din copii au fost prematuri (< 37 de săptămâni) şi 217 (58%) cu naşteri la termen (> 37 de săptămâni). Cele mai multe cazuri de prematuritate s-au înregistrat în anul 2006 (69%) şi cele mai puţine în 2004 (20%), iar pentru copiii născuţi la termen valorile prevalenţei au fost de 31% în anul 2006 şi 80% în 2004 (tab. III).

3. Repartiţia în funcţie de felul naşterii şi scorul APGAR acordat la naştere.

Luând în consideraţie evaluarea medicală a nou-născutului la 60 de secunde după expulzie, care apreciază respiraţie spontană, frecvenţa cardiacă, culoarea tegumentelor, excitabilitatea reflexă şi tonusul muscular, au fost analizate nivelurile Scorului Apgar.

În cazul nostru copiii care de la naştere au prezentat suferinţă fetală (APGAR <7), au înregistrat o prevalenţa de 10 % în anul 2001 şi 64 % în 2004.

Din totalul copiilor diagnosticaţi cu MCC, 267 (72%) au fost născuţi natural, iar 104 (28%) prin cezariană, diferenţa fiind puternic semnificativă ($p<0,005$), deoarece în anul 2003 s-au înregistrat 92% de naşteri naturale şi 8% prin cezariană. Totuşi, în anul 2008, prevalenţa naşterilor prin cezariană a fost de 73% faţă de 27% cea a naşterilor naturale ($p=0,05$).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL III

Distribuţia anuală, în raport de greutatea la naştere şi vârsta gestaţională a cazurilor de malformaţii congenitale cardiace, raportate la Spitalul Clinic „Cuza Vodă", Iaşi, în perioada 2000-2009

Anul	Nr. Cazuri MCC	Greutate la naştere (gr.)				Vârstă gestaţională (săpt.)			
		< 2700		> 2700		< 37		> 37	
		Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
2000	4	2	50	2	50	2	50	2	50
2001	20	2	10	18	90	8	40	12	60
2002	31	6	19	25	81	11	35	20	65
2003	36	7	19	29	81	11	31	25	69
2004	45	3	7	42	93	9	20	36	80
2005	49	4	8	45	92	28	62	21	38
2006	55	18	33	37	67	38	69	17	31
2007	81	18	22	63	78	26	32	55	68
2008	49	18	37	31	63	21	43	28	57
2009	1	0	0	1	100	0	0	1	100

(*) Pentru valori mai mici de 10, proporţiile sunt orientative

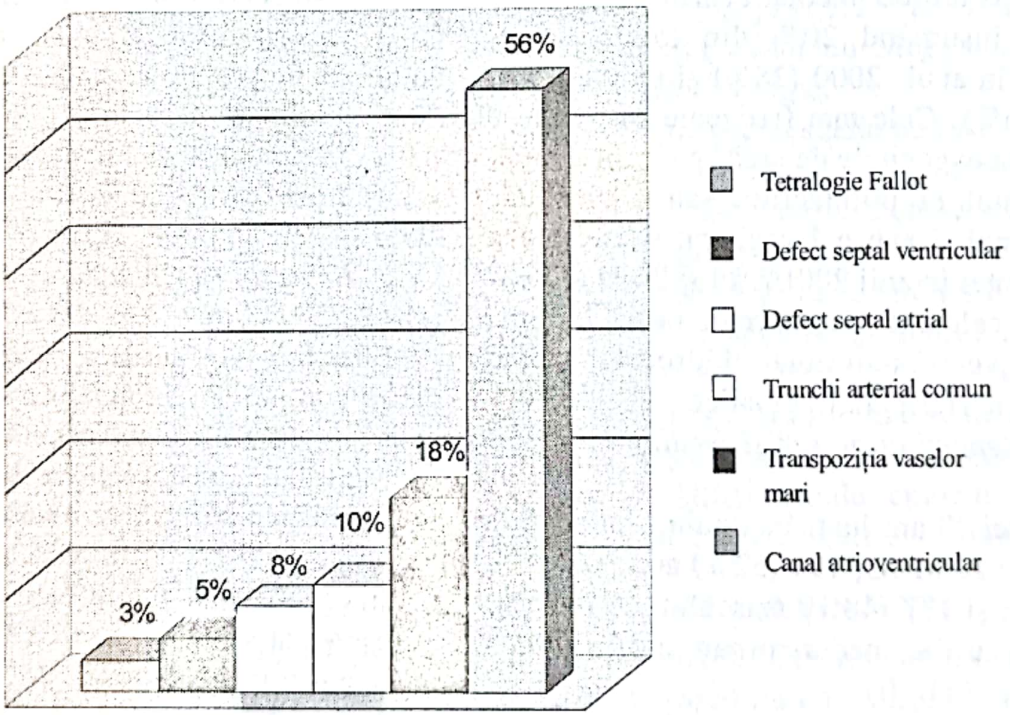


Fig. 1. Repartiţia pe tipuri a malformaţiilor congenitale înregistrate în serviciul de neonatologie al Spitalul Clinic „Cuza Vodă", Iaşi, în perioada 2000-2009

4. Distribuţia cazurilor de malformaţii congenitale cardiace în relaţie cu natura acestora.

Cele mai frecvente cazuri de MCC studiate în cei 10 ani, au fost: canal atrioventricular (56%), transpoziţia vaselor mari (18%), trunchi arterial comun (10%), defect septal atrial (8%), defect septal ventricular (5%) şi Tetralogia Fallot (3%)(Fig.1).

6. Decesele înregistrate la copiii cu malformaţiilor congenitale.

Din totalul deceselor înregistrate în cei 10 ani, majoritatea au fost reprezentată de cele cu patologie cardiacă (66%), urmate

Scanned with OKEN Scanner

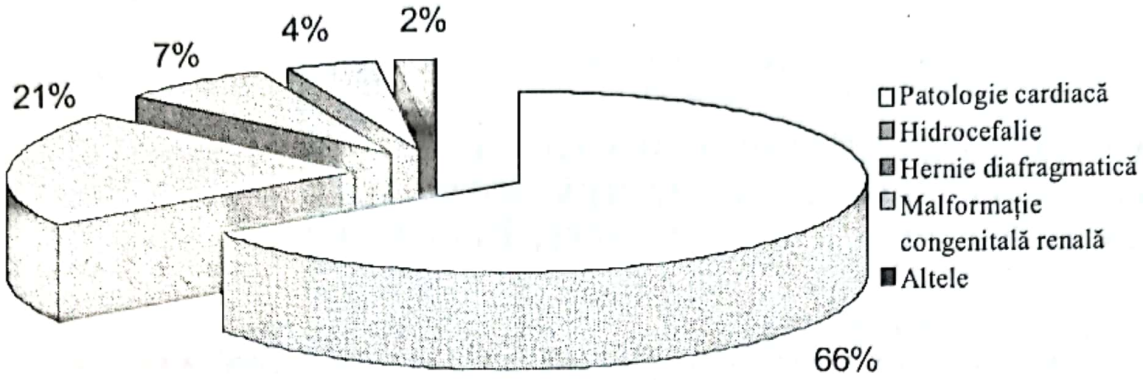


Fig. 2. Frecvența deceselor în cazul copiilor cu malformații congenitale înregistrate în serviciul de neonatologie al Spitalul Clinic „Cuza Vodă", Iași, în perioada 2000-2009

de hidrocefalie (21%), hernie diafragmatică (7%), malformație congenitală renală (4%) și altele (2%) (Fig. 2).

CONCLUZII

În perioada 2000-2009 au fost înregistrați 1570 copii cu malformații congenitale, dintre care 371 (24%) cardiace, 312 (20%) scheletice, 55 (3%) sindrom Down și 832 (53%) alte patologii.

Din cei 371 de copii diagnosticați cu MCC, 48% au fost de sex masculin si 52% de sex feminin, 52% din mediul urban și 48% din rural. S-a evidențiat o prevalență de 42% în cazul nașterilor premature, 58% la termen; 55% copii cu greutate < 2700 grame și 45% copii cu greutate > 2700 grame; scorul APGAR acordat la naștere a fost de 38% în cazul celor cu o valoare < 7 și de 62 % la cei cu valoare > 7; din totalul nașterilor 72% au fost naturale și 28% prin cezariană.

MCC mai frecvent întâlnite printre cazurile studiate, au fost: canal atrioventricular (56%), transpoziția vaselor mari (18%), trunchi arterial comun (10%), defect septal atrial (8%), defect septal ventricular (5%) și Tetralogie Fallot (3%). Din totalul deceselor înregistrate în cei 10 ani, 66% au fost cele cu patologie cardiacă, 21% hidrocefalie, 7% hernie diafragmatică, 4% malformație congenitală renală și 2% altele.

BIBLIOGRAFIE

1. Allan L. Congenital heart disease. Antenatal diagnosis of heart disease. *Heart* 2000; 83: 367-371.
2. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in births. Incidence and natural history. *Circulation* 1971; : 323-332.
3. Ciofu E, Ciofu C. Malformații congenitale de cord. In: *Esențialul în pediatrie*. ed. a 2-a. București: Ed. Medicală Amaltea, 2002, 251-252.
4. Carp C. Bolile cardiace congenitale. In: Gherasin L editor. *Medicină internă*. București: Ed. Medicală, 2004, 602-606.
5. Clementi M, Stol C. The EUROSCAN study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 4: 297-300.
6. Iliev Gh, Rusu C, Scripcaru D, Mihăilă D. Diagnosticul prenatal al malformațiilor cerebrale. Implicații obstetricale și neonatale. *Rev Rom Ultrasonografie* 2005; 3-4: 149-154.
7. Dumitrașcu I. *Diagnosticul și tratamentul intrauterin al afecțiunilor fetale*. Teză de doctorat. UMF "Gr.T. Popa" Iași, 2003.

Scanned with OKEN Scanner

UNELE EVALUĂRI EPIDEMIOLOGICE şI MEDICO-LEGALE ASUPRA CAZURILOR DE VIOLENŢĂ DOMESTICĂ, ÎNREGISTRATE ÎN MUNICIPIUL PIATRA-NEAMŢ, ÎN PERIOADA 1997-2009

Maria Temeş[1], Alina Manole[2], Mihaela Merchez[2]

1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Spitalul Judeţean de Urgenţă Piatra Neamţ
Serviciul de Medicină Legală
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Disciplina de Asistenţa Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie

SOME EPIDEMIOLOGICAL AND FORENSIC ASSESSMENTS ON CASES OF DOMESTIC VIOLENCE, RECORDED IN PIATRA NEAMŢ, BETWEEN 1997-2009 (Abstract): Authors highlighted some aspects regarding domestic violence in an urban community, during 13 years. **Material and method**: The study included 31406 individuals from the county, with various aggressions, from which 1433 (53.43%) from Piatra Neamţ Town and 2682 (8.53%) were victims of domestic violence < 20-61 aged. **Results**: Domestic violence prevalence in Piatra Neamţ Town, comparatively with county, had values of 6.21% in 1997 and 7.10% in 2009. Cumulatively for 13 years, female victims were 1081 (75.43%), comparatively with males 352 (24.56%). A percent of 79.51% of cases interested 21-60 aged active social groups. The gravity of domestic violence lesions were distributed in 4 categories, from 10 to 61 days of hospitalization. **Conclusions**: Negative social economical involvements of domestic violence for individual, family and community, presented various aspects, some of them difficult to quantify (hospitalisation, absenteeism, temporary work incapacity a.s.o). **Key words**: DOMESTIC VIOLENCE, PREVALENCE, FORENSIC MEDICINE

Violenţa umană, cu expresia ei domestică, este o componentă a naturii umane care, însă, poate şi trebuie prevenită şi combătută (1,2,3). Perioada de tranziţie a României spre economia de piaţă a determinat mutaţii profunde de ordin politic şi socio-economic care s-au asociat şi cu schimbări în instituţia familiei, exprimată adeseori printr-o frecvenţă tot mai mare a exceselor comportamentale, dominate de violenţă fizică sau psihologică, cu impact negativ asupra evoluţiei vieţii de familie. Deşi este un fenomen care a însoţit dintotdeauna construirea şi dinamica familiei, doar în ultimele decenii, ştiinţele sociale şi juridice se referă la reglementările, de nivel naţional şi internaţional, privind violenţa domestică. Astfel, OMS defineşte violenţa ca fiind ameninţarea sau utilizarea intenţionată a forţei fizice sau a puterii împotriva propriei persoane, a unei alte persoane, împotriva unui grup sau împotriva comunităţii şi care antrenează un risc crescut de a produce un traumatism, un deces, o daună psihologică, o dezvoltare anormală sau o privaţiune (4, 5, 6). Între numeroasele documente elaborate la nivelul Comunităţii Europene, important este cel din anul 2004, privind programul de acţiune Dafne II, pentru perioada 2004-2008, urmat de actualizări, care includ măsuri preventionale şi combatere a violenţei împotriva copiilor, tinerilor şi fe-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

Distribuţia anuală, a cazurilor de violenţă domestică, comparativ, în judeţul şi municipiul Piatra Neamţ, în perioada 1997-2009

Anul	Număr total agresiuni/judeţ	Din care cazuri de violenţă domestică/ Municipiul Piatra Neamţ	
		Nr.	*%*
1997	3116	195	6,75
1998	2574	188	6,82
1999	2566	211	8,22
2000	2492	204	8,18
2001	2437	251	10,25
2002	2409	230	9,54
2003	2242	197	8,87
2004	2283	206	8,02
2005	2232	233	10,43
2006	2018	186	9,21
2007	1971	160	8,11
2008	2041	219	10,73
2009	2845	202	7,10
Total cumulativ	**31.406**	**2682**	**8,53**

meilor, pentru protecţia victimelor şi a grupurilor cu risc.

Şi în România, relaţiile din cadrul familiei au fost reglementate şi protejate dintotdeauna dar în ultimii ani, Codul Penal a inclus prevederi de protejare a familiei împotriva violenţei domestice iar Hotărârea Guvernului din anul 2009 se referă la măsurile de prevenire şi combatere a violenţei în familie, care vor fi implementate prin Autoritatea Naţională pentru protecţia familiei şi a drepturilor copilului (7, 8, 9, 10).

Lucrarea îşi propune să evidenţieze unele aspecte privind violenţa domestică într-o comunitate urbană din Moldova.

MATERIAL ŞI METODE

În cercetările noastre am inclus un lot de 31406 persoane din judeţul Piatra Neamţ, supuse diferitelor agresiuni dintre care 1433 (53,43%) au provenit din municipiul Piatra Neamţ, iar 2682 (8,53%)au fost victime ale violenţei domestice având vârsta de < 20 la = 61 ani, şi 1081 (75,43%) fiind de sex feminin.

Informaţiile au fost obţinute de la Serviciul Judeţean de Medicină legală şi Fundaţia „Columna", Piatra Neamţ, pentru perioada 1997-2009.

Prelucrarea şi interpretarea datelor acumulate a fost realizată prin metode epidemiologice (ancheta, incidenţa şi prevalenţa) şi statistico-matematice (regresia liniară, probabilitatea statistică etc.).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. Distribuţia anuală a victimelor diverselor agresiuni, cu violenţă domestică, în judeţul şi municipiul Piatra Neamţ. Din totalul cumulativ pentru cei 13 ani, agresiunile au totalizat 2682 (8,53%) pentru municipiul Piatra Neamţ dar dintre acestea, violenţa domestică a înregistrat 1433 (53,43%) cazuri, dovedind existenţa unor factori de risc cu o pondere semnificativ mai ridicată în mediul urban ($p \leq 0,05$).

În municipiul Piatra Neamţ, atât pentru victimele agresiunilor variate cât şi cele ale violenţei domestic, valorile prevalenţei anuale au avut diferenţe nesemnificative ($p = 0,05$).

Din totalul victimelor agresiunilor pentru întregul judeţ, prevalenţa violenţei domestice, în municipiul Piatra Neamţ, a avut valori de 6,25% în anul 1997 şi 7,10% în 2009.

În perioada luată în studiu, din 2682 cazuri de violenţă domestică înregistrate

Scanned with OKEN Scanner

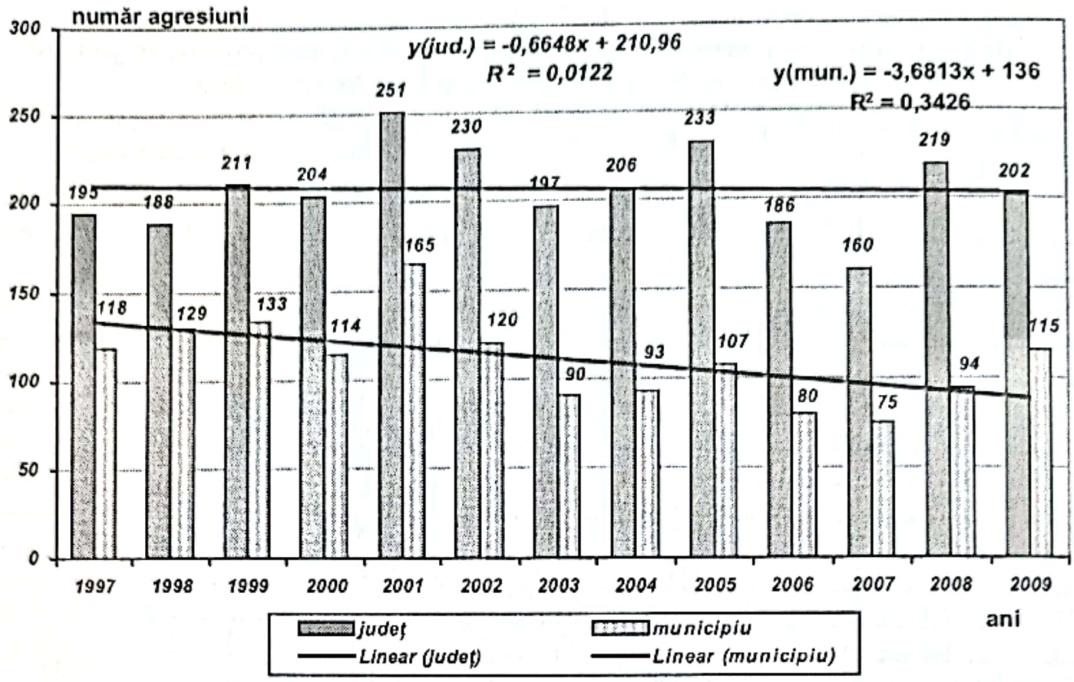


Fig. 1. Distribuţia anuală, comparativă, a cazurilor de violenţă domestică, din judeţul şi municipiul Piatra Neamţ, în perioada 1997-2009

la nivel judeţean 1433 (53,43%) s-au produs în mediul domestic din municipiul Piatra Neamţ (tab. I, fig. 1).

Ancheta epidemiologică şi medico-legală a evidenţiat cauzele principale ale prevalenţei ridicate a cazurilor de violenţă domestică în municipiul Piatra Neamţ, ca fiind în relaţie cu deteriorarea situaţiei socio-economice (scăderea veniturilor, şomaj) care a determinat creşterea nivelului agresivităţii, nemulţumirilor şi neînţelegerilor din mediul familial. De asemenea, urmare a realizării unor programe informative-educaţionale, a crescut adresabilitatea victimelor spre structurile medico-judiciare.

2. *Analiza repartiţiei pe sex, a cazurilor de violenţă domestică*, a dovedit cu un nivel ridicat de semnificaţie statistică ($p < 0,005$), faptul că femeile au suportat cel mai frecvent agresiunile intrafamiliale iar bărbaţii, îndeosebi, cele extrafamiliale.

Cumulativ, pentru cei 13 ani incluşi în studiu, victimele violenţei în familie au înregistrat 1081 (75,43%) pentru femei faţă de 352 (24,56%) la bărbaţi. Distribuţia anuală arată diferenţe nesemnificative în cazul femeilor ($p=0,05$) dar acestea sunt evidenţiate când se compară situaţia între cele două sexe.

3. *Repartiţia pe grupuri de vârstă*. Violenţa domestică a fost semnalată, cu valori diferite în toate grupurile de vârstă. Din total cumulativ, 79,51% din cazuri au interesat grupurile active social (21-60 ani), urmate de = 61 (14,44% şi 0-20 (6%) (fig. 2).

Victimizarea vârstnicilor, precum şi a grupurilor de vârsta de până la 20 ani, prezintă particularităţi fizice şi psihologice. Îndeosebi, consecinţele asupra dezvoltării psiho-comportamentale sunt deosebit de grave în cazul implicării, directe sau indirecte, în actele de violenţă domestică a copilului.

4. *Evaluări asupra gravităţii leziunilor produse prin violenţa domestică*. În raport cu prevederile legislaţiei, variatele leziuni neletale produse prin acte de violenţă domestică sunt evaluate în ce priveşte gravitatea în raport cu numărul zilelor de îngrijiri medicale necesare vindecării, şi incluse în 4 categorii: *uşoare* (excoriaţii, echimoze, hematoame, plăgi superficiale); *medii* (fracturi costale, plăgi sau hematoame compli-

Scanned with OKEN Scanner

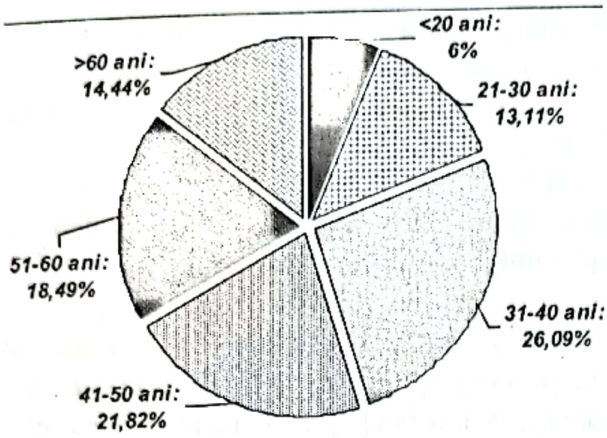


Fig. 2. Distribuţia pe grupuri de vârstă a cazurilor de violenţă domestică înregistrate, cumulative, în municipiul Piatra Neamţ, în perioada 1997-2009

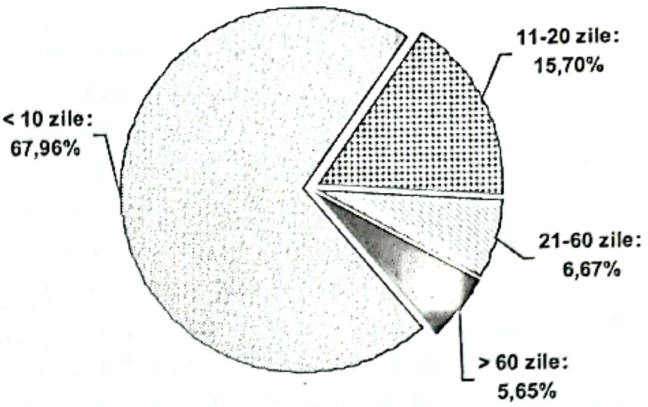


Fig. 3. Eşalonarea, pe categorii de gravitate, a leziunilor produse în 1433 cazuri de violenţă domestică, înregistrate în municipiul Piatra Neamţ, cumulativ în perioada 1997-2009

cate); *grave* (contuzie cerebrală medie, fracturi complicate) şi *foarte grave* (traumatism cranio-cerebral cu fracturi multiple, contuzie cerebrală gravă, arsuri, fracturi complicate). În raport de categoria de gravitate numărul de zile îngrijiri medicale vor varia de la 10 la peste 61 zile (Fig. 3).

Implicaţiile socio-economice negative ale violenţei domestice, pentru individ, familie şi comunitate, prezenta numeroase aspecte, unele dificil de cuantificat (costuri pentru: consultaţia medico-legală şi a altor specialităţi, investigaţiile paraclinice, spitalizările, absenteismul ocupaţional, incapacitatea temporară de muncă, perturbările grave ale vieţii de familie etc..

Din lotul de 1433 cazuri de violenţă domestică, 253 (17,65%) au necesitat spitalizări cu durată de 1-58 zile iar 413 (28,82%) au apelat la investigaţii variate în ambulator.

Studiul pe un sublot de 364 cazuri a arătat că 147 (40,38%) cazuri de violenţă în familie s-au finalizat prin divorţ şi 47 (12,91%) cu diferite acţiuni în instanţele de judecată.

Analiza situaţiei socio-economică a victimelor violenţei domestice evaluată pe un sublot de 388 cazuri, a evidenţiat că 75 (22,18%) nu aveau nici un suport financiar; 125 (36,90), cu salariu minim; 115 (34,02) cu salariu mediu sau pensie şi numai 23 (6,89%) posedau un venit care depăşea salariul mediu pe economie.

Rezultă că proporţii importante (57,98%) dintre victimele violenţei domestice sunt dependente financiar de agresor; motiv pentru care un număr semnificativ de cazuri nu sunt raportate, la acestea adăugându-se costurile imposibil de raportat pentru a beneficia de prestările medico-legale şi cele dependente de acestea.

CONCLUZII

Transformările profunde şi alerte, înregistrate la nivel planetar, afectează grav multe din aspectele de echilibru în familie, îndeosebi pe seama unor dificultăţi socio-economice în strânsă corelaţie cu variate modificări comportamentale.

Violenţa domestică semnalată de-a lungul vremurilor, a cunoscut în ultimele decenii, o recrudescenţă semnificativă în toate ariile geografice, cu o prevalenţă mai ridicată în mediul urban, unde relaţiile interumane au particularităţi care, adesea, favorizează violenţa. Astfel, în municipiul Piatra Neamţ, în perioada 1997-2009, violenţa domestică a înregistrat 53,43% din totalul agresiunilor semnalate la nivelul judeţului, cu evidenta afectare a femeilor (75,43%)

Scanned with OKEN Scanner

comparativ cu bărbaţii (24,56%).

Cumulativ pentru cei 13 ani luaţi în studiu, grupurile de vârstă cele mai active socio-economic (21-60 ani) au fost afectate de violenţa în familie 79,51% din total cazuri.

În cele 6% din cazuri consecinţele asupra dezvoltării psiho- comportamentale sunt deosebit de grave în cazul implicării, directe sau indirecte, în actele de evidenţa domestică a copiilor şi adolescenţilor.

În 1433 cazuri de violenţa domestică, gravitatea leziunilor (uşoară, medie, gravă, foarte gravă) a fost evaluată după numărul de zile de spitalizare (< 10, 11-20, 21-60, = 61) având proporţii de: 15,70; 60,67; 5,65%.

Implicaţiile socio-economice negative ale violenţei domestice, pentru individ, familie şi comunitate, au prezentat numeroase aspecte, unele dificil de cuantificat (costuri pentru: consultaţiile medico-legale şi a altor specialităţi, investigaţiile paraclinice, spitalizările, absenteismul ocupaţional, incapacitatea temporară de muncă, perturbările grave ale vieţii familiale etc.).

BIBLIOGRAFIE

1. Berkowtz L. *Agression: Its causes, consequences, and control.* McGraw-Hill, New York, 1993, 167-173.
2. Margolin G, Vickerman KA, Ramos MC, et al. Youth exposed to violence: stability, co-occurrence, and context. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2009; 12: 39-54.
3. Păunescu C. O redută învinsă de agresivitate, familia. *Agresivitatea şi condiţia umană*; Ed. Tehnică, Bucureşti, 1994, 168-169.
4. Buzawa E, Buzawa C. *Domestic violence. The criminal justice response*. Sage Publications, London, 2003, 14-17; 57-62.
5. Bichescu D. Evenimentele traumatizante intenţionale şi efectele acestora asupra personalităţii. *Violenţa. Aspecte psihosociale*; coord. J. Ferreol, A. Neculau, Editura Polirom, Iaşi, 2003, 229-43.
6. Strauss MA, Gelles R, Steinmetz S. *Physical violence in american family*. Transaction Publishers, New Brunswichk, 2009, 215-231.
7. Dolto F. Situaţia actuală a familiei. *Despre educaţie în copilărie*. Ed. Image, Bucureşti, 1994, 30-38.
8. Johnson J, et al. Childhood maltreatment increases risk for personality disorders during early adulhood; *Arch Gen Psych* 1999; 56: 600-606.
9. Muntean A. Violenţa în familie şi maltratarea copilului. *Violenţa. Aspecte psihosociale*; coord. J. Ferreol, A. Neculau. Ed. Polirom, Iaşi, 2003, 679-83.
10. Portwood S, Heany JF. Responding to violence against women: Social science contributions to legal solutions. *Internat J Law Psych* 2007; 30: 237-47.

Scanned with OKEN Scanner

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 4

THE ASSESSMENT OF RELATIONS BETWEEN MAIN HISTOLOGIC TYPE OF OVARIAN CANCER AND SOME RISK AND PROGNOSTIC FACTORS

Mioara Calipsoana Matei[1,2], Irina Draga Căruntu[3], L. Negură[4], F.D. Petrariu[5], Simona Ifrim[6], Laura Acatrinei[6], Anca Sulugiuc[6], Doina Azoicăi[1,2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Disciplina de Asistenţa Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie
2. Unitatea de Epidemiologie Clinică Iaşi
3. Disciplina de Histologie
4. Disciplina de Imunologie
5. Disciplina de Igienă-Sănătatea Mediului

THE ASSESSMENT OF RELATIONS BETWEEN MAIN HISTOLOGIC TYPE OF OVARIAN CANCER AND SOME RISK AND PROGNOSTIC FACTORS. (Abstract): The authors have highlighted some aspects regarding the domestic risk and prognostic factors for different types of ovarian cancer. **Material and method**: The study has included 249 women diagnosed with ovarian cancer. **Results**: The assessment of age group distribution of patients with serous carcinoma (150 cases) underlying that the age group of 60-69 years was more frequent compared with the other age groups (OR=0.20; IC 95%=0.12–0.33; $p<0.01x10^{-5}$) and the mean of age was 61 years, 8 months, 19 days (DS = 11 years, 11 months, 22 days). The most frequent risk factor for serous type was the ovulation lifetime over 30 years (78.66%); followed by early menarche (under 12 years) (13.33%); smoking (12%); late menopause (over 52 years) (10%) and hormone replacement therapy (HRT) (2.67%), compared with mucinous carcinoma for which the most frequent was the ovulation lifetime over 30 years (65.21%); followed by early menarche (under 12 years) (34.78%); late menopause (over 52 years) (26.08%) and smoking (17.39%). **Conclusions**: The ovulation lifetime over 30 years was identified as the main risk factor for both histological types, but it was significant more frequent among women with serous type. The smoking was more frequent among those who had mucinous carcinoma compared with serous type. No significant differences were identified among women with both histological types regarding the age at first menstrual bleeding and parity. **Key words**: OVARIAN CANCER, RISK FACTORS, PROGNOSTIC FACTORS, HISTOLOGICAL TYPE

The ovarian cancer comprises a family of malignant entities presenting a great histo-pathological and biological diversity (1,2). All these histo-pathological types differ by the cell line from which they grow, frequency, risk factors, the rate of progression, the possibility of early detection, prognosis and response to treatment (4,5,6,7,8,9,10,11,12).

The epithelial cancers account for 90% of ovarian cancers, and, among these, the most common histological types are serous (75-80%), mucinous (10-15%), endometrioid (9-25%) and with clear cells (5-13%). The uncommon types are *Brenner tumors*, those with *small cells* and the *undifferentiated* cancers (3,4,5,11).

In many epidemiological studies and clinical investigations on confirmed and well

Scanned with OKEN Scanner

established risk factors, such as the nuliparity or not using oral contraceptives (OC), ovarian malignancies have been treated as a single condition, without distinguishing between histological types. The first reporting of differences in risk factors for epithelial ovarian cancer according to histological type was that of Rich et al., 1996 (13) identifying a protective role of reproductive factors, such as parity (multiple births) and the use of O.C., regarding non-mucinous tumors, but not to the serous tumors.

The diverse potential impact of ovarian cancer risk factors on different histological types of disease has not been well investigated, some studies suggesting that the mucinous ovarian neoplasia differs in several respects from other types, that involving a different approach of these malignancies in the aspects of carcinogenesis, diagnosis, prevention, treatment and prognosis (7,8,9,10,12,14, 15,16,17).

In these circumstances we considered appropriate to realize a survey on the influence of risk factors on different histological types of ovarian cancer.

The purpose of this study was to evaluate the relationship between the main histological types of ovarian cancer and some risk or prognostic factors in the studied population.

Study objectives were: to highlight the characteristics of sublots with serous and mucinous histologic type; to characterize of risk factors for the two most common histological subtypes identified in the studied population; to analyze relationships between identified factors and histological subtypes of interest.

MATERIAL AND METHODS

The study included 249 patients diagnosed with ovarian cancer. The patients with ovarian cancer selected from the Outpatient Oncology Department (Oncology County Office) and the Department of Oncology from the University Hospital St. Spiridon Iaşi, in 1999-2009, were divided in two subgroups according to their appurtenance to a particular histopathological type, which were compared then in terms of risk factors. Epidemiological data were collected via a questionnaire validated in a previous study (18), they were included in a database in Excel, which was then processed using the program *Epi Info 3.5.1*. In interpretation the results, values of $p<0.05$ were considered significant.

RESULTS

The distribution of cases after histological types reveals the predominance of serous carcinomas. Most of them (70%) were serous and mucinous carcinomas (60.24%, and 9.24%, respectively), 6.02% were un-

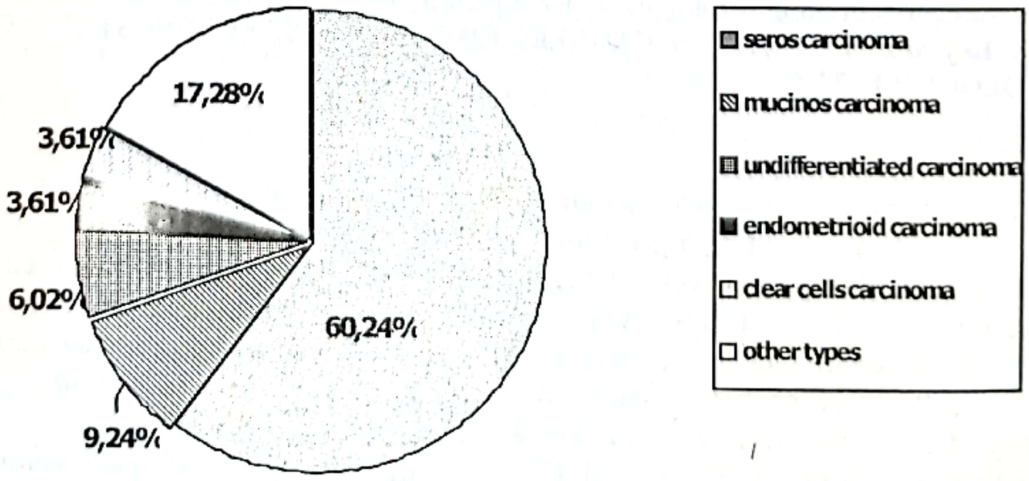


Fig. 1. The distribution on histological types of the patients with ovarian cancer

Scanned with OKEN Scanner

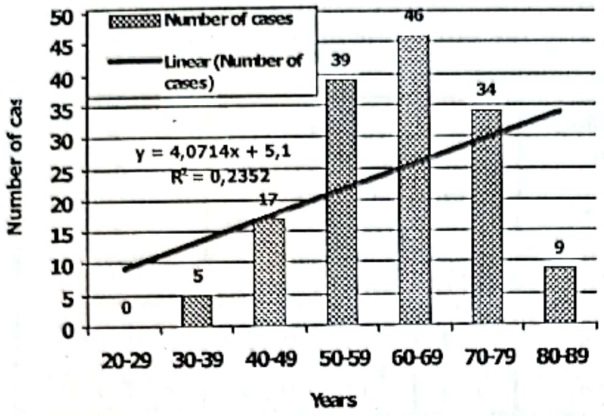


Fig. 2. The groups distribution trend of diagnosed patients with serous ovarian carcinoma

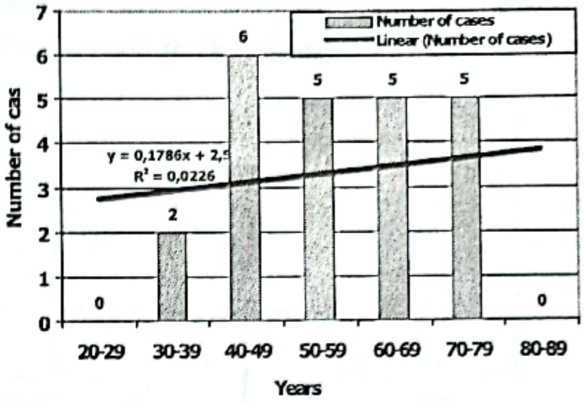


Fig. 3. Age distribution of cases diagnosed with ovarian mucinous carcinoma

differentiated carcinomas, endometrioid and clear cell carcinomas were 3.61% each, and the rest were histological types, in small proportions (Krukenberg tumor, squamous carcinoma, small cells carcinoma, disgerminom, granulosa carcinoma, teratoma, sarcoma, endodermal sinus carcinoma)(Fig. 1).

The evaluation of age-group distribution of patients with serous carcinoma (150 cases) shows the prevalence of the age group 60--69 years, compared with the other age groups ($p<0.01$ x10-5) (Fig. 2) with an average age of 61 years (SD = 12 years). The average age at the time of diagnosis was slightly higher compared with women hospitalized for mucinous ovarian carcinoma (serous - 56 years versus mucinous - 51 years).

In Table I there is collated information on risk factors for serous type of ovarian cancer. We can notice that between risk factors for this histologic type, the most common was ovulatory period more than 30 years (78.66%), followed by early menarche (under 12 years) (13.33%), smoking (12%), late menopause (over 52) (10%) and hormone replacement therapy (HRT) (2.67%).

For patients with mucinous ovarian carcinoma (23 cases), the most affected age group was 40-49 years (as the scientific literature specificates) ($p = 0.003$) (Fig. 3), with an average age of 57 years (SD = 13 years).

In Table II there is collated information on risk factors for mucinous type of ovarian cancer. It notes that between risk factors for this histologic type, the most common was the ovulatory period more than 30 years (65.21%); followed by early menarche (under 12 years old) (34.78%); late menopause (more than 52 years old) (26.08%)

TABLE I

The relation of studied factors with the risk of serous ovarian cancer in the analysed population studied

No.	Studied factor	Number of patients	Frequency (%)	OR	IC	p
1.	Ovulatory period > 30 years	118	78.66	13.6	7.56 – 24.62	$<0.01 \times 10^{-5}$
2.	Early menarha (under 12 years)	20	13.33	0.02	0.01 - 0.05	$<0.01 \times 10^{-5}$
3.	Smoking	18	12	0.02	0.01 – 0.04	$<0.01 \times 10^{-5}$
4.	Late menopause (over 52 years)	15	10	0.01	0.01 – 0.03	$<0.01 \times 10^{-5}$
5.	THS	4	2.67	0.00	0.00 – 0.00	$<0.01 \times 10^{-5}$

* for values < 5, we applied the Yeats correction

Scanned with OKEN Scanner

TABLE II

The relations of studied factors with the risk for mucinous ovarian cancer in the studied population

No.	Studied factor	No. of patients	Frequency (%)	OR	IC	*p*
1.	Ovulatory period > 30 years	15	65.21	3.52	0.89 – 14.83	0.076
2.	Early menarha (under 12 years)	8	34.78	0.20	0.07 - 1.12	0.070
3.	Late menopause (over 52 years)	6	26.08	0.12	0.03 – 0.55	0.003
4.	Smoking	4	17.39	0.04	0.01 – 0.25	$<0.01 \times 10^{-5}$

* for values < 5, we applied the Yeats correction

and smoking (17.39%).

Regarding the comparison between serous and mucinous carcinoma, applying t-Student significance test, we noticed the following (Table III):

- the average age of patients with serous carcinoma is significantly higher than the average age of patients with mucinous carcinoma (p = 0.035);
- the average age for diagnosis of serous carcinoma is significantly higher compared with the average age for diagnosis of mucinous carcinoma (p = 0.021);
- the average age of installing of menopause in patients with serous carcinoma is significantly higher than the average age of patients with mucinous carcinoma (p = 0.025);
- the average duration of exposure to estrogen (ovulatory period) in patients with serous carcinoma is significantly higher than the average duration of exposure to estrogen of patients with mucinous carcinoma (p = 0.038).
- on the number of births and age at first menstruation, the differences between patients in the 2 subgroups were insignificant.

If analysing the serous carcinoma compared with mucinous, applying the significance test χ^2 we have found the following results:

- patients whose menarche occurred before 12 years are more common among those with mucinous compared to serous carcinoma (p = 0.009);
- patients whose menopause installed after the age of 52 years are more common among those with mucinous compared to serous carcinoma (p =0.028);
- patients who smoked had a higher frequency among those with mucinous carcinoma compared with the serous (p = 0.046);
- in terms of personal history (polycystic ovary, endometriosis, infertility) we ob-

TABLE III

Characteristics of studied factors that have statistic significance in serous carcinoma compared with the mucinous

No.	Risk factor	*t-Student Test*	*p*
1.	Ovulatory period > 30 years	2.08	0.021
2.	The average age at time of diagnosis	2.32	0.025
3.	The average age at menopause	2.25	0.038

TABLE IV

Characteristics of studied factors that have statistic significance for serous carcinoma compared with the mucinous

No.	Risk factor	χ^2	*p*
1.	Ovulatory period > 30 years	6.72	0.009
2.	The average age at time of diagnosis	4.81	0.028
3.	The average age at menopause	3.96	0.046

Scanned with OKEN Scanner

served no statistically significant differences between the two histologic types (Table IV).

DISCUSSIONS

Histopathologic distribution observed in this study is consistent with published data (8,9,15). With regard to potential sources of error, the selection should not have a big influence on the results, because cases and controls were selected from hospitals covering the same region, the participation in the study was almost complete, and women with chronic, gynecological or hormonal diseases have been excluded.

In an Italian study (9) parity was inversely associated with risk for non-mucinous cancers, but not for mucinous ones. Other studies show that pregnancy is associated with reduced risk for all histological types of cancer. In the current study, for a number of 249 cases, the pregnancy was not significantly associated with reduced risk for ovarian cancer for either of the two major histological types identified in the population studied.

A protective role of O.C. use in serous and endometrioid tumors, but not for mucinous ones was reported by Modugno (19). Risch et al. (13) have also identified a stronger protection of O.C. in non-mucinous cancers (OR = 0.89) compared with mucinous (OR = 0.98).

Hormone replacement therapy (HRT) (non-contraceptive estrogens) increases the risk of endometrioid ovarian cancer but not for other types (13). Chiaffarino et al (9) found no difference between the different histological types.

In their study, Kurian et al. (8) found a positive association of *serous ovarian carcinoma* and a family history of breast, ovarian or colorectal cancer (OR = 2.9, CI = 2.2 to 3.7) and an inverse association with body mass index (BMI) (OR = 0.72, CI = 0.59 to 0.88), educational level (OR = 0.76, CI = 0.64 to 0.90) and tubal ligation (OR = 0.68 , CI = 0.50 to 0.95). The authors also showed that histological type is not associated with smoking (OR = 1, CI = 0.77 to 1.3). We have identified also similar results in our current research, in terms of BMI and educational level. As for *mucinous carcinoma*, this was the only one positively associated with smoking (OR = 2.4, CI = 1.5 to 3.8). Another significant positive association is with family history of breast, ovarian or colorectal cancer (OR = 1.8, CI = 1.1 to 3.2) and insignificant with BMI (OR = 1.3, CI = 0.88 - 2.00). Cited research found an inverse association of mucinous histologic type with the educational level (OR = 0.69, CI = 0.49-0.98) and no association with tubal ligation (OR = 0.89, CI = 0.49 -1.6) (8), a situation also found in the current study.

In contrast to the results from Kurian et al. (8), who found, in their research, no association with age at first menstruation, age at menopause, number of incomplete pregnancies (abortions), duration of HRT use or alcohol consumption, this study has identified early menarche, late menopause and smoking as risk factors for mucinous ovarian cancer. For all histological types we observe a descending trend with increasing parity: serous (OR = 0.87, CI = 0.83 to 0.91), mucinous (OR = 0.85, CI = 0.77 to 0.93), endometrioid (OR = 0.72, CI = 0.66 to 0.77) and with clear cell (OR = 0.56, CI = 0.49-0.65). A number of 3-4 births protects against ovarian cancer risk, endometrioid histologic and with clear cells type (8).

All histological types of ovarian cancer, except that with clear cells, showed an inverse association with lactation: serous (OR = 0.98, CI = 0.97-0.99), mucinous (OR = 0.97, CI = 0.95 to 1), endometrioid (OR = 0.98, CI = 0.96 to 1) and with clear cells (OR = 1, CI = 0.97 to 1.03). An inverse association with CO was observed for all histological types: serous (OR = 0.66, CI

Scanned with OKEN Scanner

= 0.55 to 0.80), mucinous (OR = 0.60, CI = 0.43 to 0, 84), endometrioid (OR = 0.70, CI = 0.52 to 0.93) and with clear cells (OR = 0.65, CI = 0.41 to 1) (8).

Another study investigating risk factors and histological types of ovarian cancers is that of Tung et al (15). The authors state that: women with mucinous type of ovarian cancer had a lower education level compared with those who have non-mucinous types; those in postmenopausa had a risk of developing malignant ovarian tumors 2 times higher than those in premenopausal, the association being stronger in those with non-mucinous invasive cancer (particularly serous and endometrioid). Our results were in contrast with the findings of Tung team.

In terms of total number of years the woman has menstrual cycle, it was correlated with an increase of the risk for non-mucinous tumors, but not for mucinous ones (p = 0.001) (15), data which this research were consistent. We noticed a significant positive association with risk for non-mucinous carcinomas, but not for mucinous ones, with increasing number of lifetime ovulatory cycles (p = 0.005).

Pregnancy was associated with reduced risk for all histological types - women who had at least one pregnancy had a significantly lower risk for invasive endometrioid cancer or with clear cell than those without any birth; except for mucinous cancers, breast--feeding by suppressing ovulation, also reduces the risk for non-mucinous types, especially endometrioid and with clear cells (p = 0.03), consumption of CO was associated with decreased risk for all types (15). For these factors, our study has not identified differences between histological types.

In the Tung et al study (15), ovulation factors (age at menopause and at first menstruation) had little influence on the risk for all histological types. Neither in our study we showed no strong relationship between these factors and the risk for ovarian cancer.

CONCLUSIONS

1. The average age of patients, the mean age at diagnosis clarification, and the average age of menopause instauration in patients with serous carcinoma is significantly higher than that of subjects with mucinous carcinoma.
2. The ovulatory period (median duration of exposure to endogenous estrogens) in patients with serous carcinoma is significantly higher than during the ovulatory period at patients with mucinous carcinoma.
3. There are no significant differences between patients with both histological types in terms of age at first menstruation and parity.
4. Patients who had their first menstruation before the age of 12 are more common among those with mucinous carcinoma, compared to serous carcinoma; those with menopause installed after the age of 52 years are more common among those with mucinous carcinoma compared with the serous.
5. Patients who smoked were more common among those with mucinous carcinoma, compared to serous carcinoma, and in terms of personal history (uterine polyps, polycystic ovary, infertility) there are no statistically significant differences between the two histological types.
6. Ovulatory period of more than 30 years was identified as the main risk factor for both histological types.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was performed under CNCSIS ID_2500/2008 code, contract no. 1129/2009 - funded by the Executive Unit for Higher Education and Educational Research Financing (UEFISCSU) in the Exploratory Research Projects, "IDEAS" Programme of the National Council of Scientific Research in Higher Education.

Scanned with OKEN Scanner

REFERENCES

1. Wang V, Li C, Lin M et al. Ovarian cancer is a heterogeneous disease. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2005; 161: 170–173.
2. Pieretti M, Hopenhayn-Rich C, Khattar NH et al. Heterogeneity of ovarian cancer: relation-ships among histologic group stage of disease, tumor markers patient characteristics and survival. *Cancer Invest.* 2002; 20: 11-23.
3. Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2008; 27: 161-174.
4. Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, Cote TR, Wu XC, Correa CN. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer* 2003; 97 (10 Suppl): 2631-2642.
5. Ricciardelli C, Oehler MK. Diverse molecular pathways in ovarian cancer and their clinical significance. *Maturitas* 2009; 62 (3): 270-275.
6. Christie M, Oehler MK. Molecular pathology of epithelial ovarian cancer. *J. Br. Menopause Soc.* 2006; 12 (2): 57-63.
7. Parazzini F, Chiaffarino F, Negri E et al. Risk factors for different histological types of ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2004; 14: 431-436.
8. Kurian AW, Balise RR, McGuire V, Whittemore AS. Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors? *Gynecol. Oncol.* 2005; 96 (2): 520-530.
9. Chiaffarino F, Parazzini F, Bosetti C, Franceschi S, Talamini R, Canzonieri V et al. Risk factors for ovarian cancer histotypes. *Eur. J. Cancer* 2007; 43: 1208-1213.
10. Hess V, A'Hern R, Nasiri N et al. Mucinous epithelial ovarian cancer: a separate entity requiring specific treatement. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1040-1044.
11. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology and prognostic factors. *Semin. Surg. Oncol.* 2000; 19: 3-10.
12. Purdie DM, Webb PM, Siskind V, Bain CJ, Green A.C. The different etiologies of mucinous and non-mucinous epithelial ovarian cancers. *Gynecol. Oncol.* 2003; 88 (suppl.): S145-S148.
13. Risch HA, Marrett LD, Jain M, Howe GR. Differences in risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic type: results of a case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 1996; 144: 363-372.
14. Westfall D, Roma AA, Silva EG. High-grade serous carcinoma of the ovary. *Ann. Diag. Pathol.* 2009; 13: 285-290.
15. Tung KH, Goodman MT, Wu AH et al. Reproductive factors and epithelial ovarian cancer risk by histologic type: a multiethnic case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 2003; 158 (7): 629-638.
16. Crosbie EJ, Menon U. Epithelial ovarian cancer and induction of ovulation. *Review Gynecol. Pract.* 2005; 5: 131-138.
17. Whiteman DC, Murphy MF, Cook LS et al. Multiple births and risk of epithelial ovarian cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 1172-1177.
18. Matei M, Negură L, Carasevici E, Azoicăi D. Particularities of the individual risks in a group of women with genital cancers. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iaşi* 2009; 113 (4): 1216-1221.
19. Modugno F, Ness RV, Wheeler JE. Reproductive risk factors for epithelial ovarian cancer according to histologic type and invasiveness. *Ann. Epidemiol.* 2001; 11: 568-574.

Scanned with OKEN Scanner

EVALUARE COMPARATIVĂ A COSTURILOR TEHNICII CHIRURGICALE LAPAROSCOPICE ÎN SISTEMELE DE SĂNĂTATE PUBLIC ŞI PRIVAT

B. Păltineanu[1], Vladimir Bacârea[2]

1. Institutul Naţional de Geriatrie şi Gerontologie "Ana Aslan"
Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu Mureş
2. Departamentul de Management Sanitar Academic şi Integrare Europeană

COMPARATIVE EVALUATION OF SURGICAL LAPAROSCOPIC TEHNIQUES COSTS IN PUBLIC AND PRIVATE HEALTH SYSTEMS (Abstract): Due to the fact that in Romania there are two health systems, public and private, some questions have been raised regarding the efficiency of a certain system, taking into account the quality but also the costs of provided services. **Material and method**: The study compares the costs of laparoscopic surgical techniques, analysing the causes of the differences that were found, if that were some advantages offered by one of the system to another and if there is a possibility of complementarity perspective between those two medical assistance organisation methods. **Key words**: LAPAROSCOPIC SURGERY, PUBLIC HEALTH SYSTEM, PRIVATE HEALTH SYSTEM

O chestiune puţin analizată în literatura de specialitate este perspectiva actuală (2010) asupra cheltuielilor legate de managementul pacientului chirurgical din punct de vedere al calculelor de eficienţă economică. Aceste cheltuieli implică spitalizarea efectivă, tehnica operaturie, medicaţia aferentă fiecărui pacient chirurgical la care s-a intervenit operator. Obiectivul principal este de a evidenţia, dacă există, diferenţele de costuri între abordarea endoscopică în spital de stat şi privat.

Scopul studiului este de a evalua sistemul public şi sistemul privat de sănătate prin prisma cheltuielilor de tratament (spitalizare, tehnică operatorie, medicaţie) în ceea ce priveşte tehnica chirurgicală laparoscopică.

Obiectivul principal este de a calcula diferenţele de costuri între abordarea endoscopică în spital de stat şi privat.

Obiective secundare:

- Stabilirea criteriilor de comparabilitate între cele două tipuri de intervenţie
- Descrierea intervenţiilor chirurgicale evaluate
- Stabilirea parametrilor de comparat în termeni de costuri şi eficienţă economică
- Compararea costurilor public vs privat

MATERIAL ŞI METODĂ

În prezentul studiu s-a ţinut cont de următoarele criterii de comparabilitate:

- Vârsta. Toţi pacienţii incluşi în studiu au avut vârsta mai mare de 18 ani.
- Sexul. Au fost incluşi pacienţi de ambele sexe.
- Tip afecţiune. Au fost selectaţi pacienţii cu aceeaşi afecţiune de bază fără diagnostice asociate sau complicaţii şi doar pacienţii internaţi şi operaţi în regim de programare.

1. Stabilirea parametrilor de comparat în termeni de costuri şi eficienţă economică

Pentru comparerea costurilor privind pacientul chirurgical s-au luat în considerare următorii parametri:

Scanned with OKEN Scanner

- Medicaţia administrată pe parcursul internării
- Investigaţiile efectuate
- Numărul zilelor de spitalizare
- Materialele sanitare utilizate
- Manopera chirurgicală efectuată (endoscopică sau clasică)

Aceşti parametri au fost luaţi în considerare la compararea costurilor intervenţiilor endoscopice în sistem public vs privat.

Din punct de vedere al medicaţiei, atât în sistem public, cât şi în sistem privat s-au administrat aceleaşi clase de medicamente. Deasemenea s-au efectuat aceleaşi investigaţii de laborator, seturi de analize, ţinând cont de afecţiunea de bază.

În cazul zilelor de spitalizare, costul a fost raportat pe zi de spitalizare.

În ceea ce priveşte costul materialelor sanitare, la calcularea acestuia s-au luat în calcul toate materialele sanitare necesare pentru fiecare tip de intervenţie (colecistectomie laparoscopică, tratamentul herniei hiatale prin tehnica laparoscopică şi ovarectomia laparoscopică).

Manopera chirurgicală a fost calculată în funcţie de durata intervenţiei şi de numărul personalului medical din echipa operatorie.

Culegerea datelor a fost de tip exhaustiv.

2.Tehnica de eşantionare

S-a folosit eşantionul simplu randomizat.

Culegerea datelor de tip eşantion reprezentativ permite inferenţa statistică spre populaţia generală.

3.Evaluare statistică

Am aplicat pentru studiul statistic al datelor statistica descriptivă şi statistica inferenţială.

Statistica descriptivă. Prezentarea descriptivă a datelor se face prin înregistrarea datelor culese în tabele care să reprezinte în mod sintetic valorile măsurate.

Statistica descriptivă permite:

- Aprecierea prezenţei erorilor sau confuziei
- Reprezentarea datelor în tabele permite evaluarea fiecărui pacient şi dacă au existat pierderi din studiu
- Reprezentarea grafică a datelor pentru evaluarea mai eficientă a datelor culese despre pacienţii înrolaţi

S-au calculat indicatori statistici pentru descrierea repartiţiilor cazurilor luate în studiu pe grupe distincte, care studiate ne-au permis statuarea de concluzii pertinente relativ la scopul tezei. Pe baza datelor statistice astfel calculate am emis ipotezele inferenţei statistice cu ajutorul căreia am studiat diferenţele de care am avut nevoie în atingerea obiectivului studiului.

Statistica inferenţială. Variabilele folosite sunt continue. Diferenţierea variabilelor din punctul de vedere a distribuţiei se face folosind testul de normalitate Kolmogorov – Smirnov.

Pentru evaluarea lotului, precum şi pentru comparare de medii s-a utilizat testul t pentru un singur eşantion cu prag de semnificaţie $\alpha = 0,05$.

Pentru fiecare test statistic s-au verificat condiţiile de aplicare ale acestuia.

Interpretarea rezultatelor statistice a inclus evaluarea valorii p returnată prin aplicarea testului de inferenţă. Practic această valoare arată semnificaţia asocierii / semnificaţiei / diferenţei dintre variabilele studiate, scoţând în evidenţă diferenţa statistică prin compararea valorii p cu valoarea lui α. Am statuat din punct de vedere statistic următoarele: dacă $p > \alpha$ ($p > 0,05$) nu există semnificaţie statistică, dacă $p < \alpha$ ($p < 0,05$) există semnificaţie statistică.

Pornind de la premisa că semnificaţia statistică nu impune cu necesitate semnificaţia ştiinţifică şi viceversa am discutat rezultatele la limită $p \Leftrightarrow \alpha$ în funcţie de experienţa ştiinţifică a autorului.

Toate analizele statistice au fost realizate cu ajutorul programului Graphpad Prism 5.0 Trial pentru Windows.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I
Colecistectomia laparoscopică

Colecistectomie laparoscopică	Sistem public	Sistem privat	Valoare p
Medicaţie	67,55	50,00	p > 0,05
Investigaţii	46,59	124,00	p < 0,05
Zi spitalizare	126,6	350,0	p < 0,05
Materiale sanitare	279,8	274	p > 0,05
Manoperă	90	950	-
Cost total	1149	2448	p < 0,05

* datele prezentate sunt superpozabile celor publicate in literatura de specialitate

REZULTATE

În prezentul studiu am evaluat abordarea laparoscopică din punct de vedere economico-financiar în sistemul public şi privat. Pentru fiecare tip de intervenţie s-au evaluat costurile medicaţiei, investigaţiilor de laborator, materialelor sanitare, costul raportat la o zi de spitalizare şi costul manoperei.

În cazul colecistectomiilor laparoscopice nu s-a observat o diferenţă semnificativă statistic în ceea ce priveşte costul medicaţiei. În sistem public, costul mediu al medicaţiei a fost de 67,55 ± 30,67 RON, faţă de 50 RON în sistemul privat. Costul mai scăzut în sistemul privat poate fi explicat prin evitarea poligragmaziei întâlnită des în sistemul public şi prin politica de preţuri diferită, adoptată atât de distribuitorii de medicamente, cât şi de furnizorul de servicii medicale private. O diferenţă semnificativă statistic s-a observat în cazul costurilor investigaţiilor de laborator pentru colecistectomia laparoscopică în sistemul privat faţă de cel public. Costul mediu al investigaţiilor de laborator în sistemul public a fost de 46,59 ± 40,77 RON faţă de 124 RON în sistemul privat. Această diferenţă de cost poate fi explicată prin modalitatea de amortizare a aparaturii de laborator adoptată de sistemul privat cât şi de eventualul „exces" în investigare, în argumentaţia unei eventuale complicaţii postoperatorii (tab. I).

Din punct de vedere al costului raportat la o zi de spitalizare, costul a fost mai crescut în sistemul privat, observându-se o diferenţă semnificativă din punct de vedere statistic. Costul mediu pentru o zi de spitalizare a fost de 350 RON în sistemul privat şi un cost mediu de 126,6 ± 49,31 RON pentru cel public. Un cost mai crescut în sistemul privat poate fi explicat de gradul sporit de confort oferit şi prin nivelul de salarizare al personalului implicat mai aproape de valoarea reală.

În cazul materialelor sanitare necesare, costul a inclus amortizarea echipamentelor şi a instrumentarului utilizat. S-a observat un cost mai ridicat în sistemul public, dar diferenţa nefiind semnificativă din punct de vedere statistic. Media costului materialelor sanitare necesare pentru sistemul public a fost de 279,8 ± 14,99 RON şi de 274 RON pentru sistemul privat.

Costul manoperei a fost evaluat în funcţie de durata tipului de intervenţie chirurgicală efectuată (laparoscopică sau clasică) şi de componenţa echipei operatorii.

În studiul de faţă în evaluarea costului manoperei s-a luat în considerare că echipa operatorie este formată din trei medici chirurgi şi o asistentă, un medic şi o asistentă ATI, iar durata unei intervenţii a fost considerată în medie de 36 minute pentru colecistectomia laparoscopică.

Costului manoperei pentru colecistectomia laparoscopică în sistem public a fost de 90 RON şi de 950 RON în sistem public. Costul mai ridicat în sistem privat poate fi

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL II
Hernia hiatală

Cura laparoscopică a hernici hiatale	Sistem public	Sistem privat	Valoare p
Medicaţie	339	418	p > 0,05
Investigaţii	155,9	113	p < 0,05
Zi spitalizare	174,8	350	p < 0,05
Materiale sanitare	293,2	286	p > 0,05
Manoperă	120	2100	-
Cost total	2689	3967	p < 0,05

explicat prin posibilitatea oferirii de către angajatorul privat a unei remunerări a echipei medicale mai aproape de realitate.

În cazul colecistectomiei s-a observat o diferenţă semnificativă din punct de vedere statistic între costul total din sistemul public faţă de sistemul privat, costul total mediu fiind de 1149 ± 321,7 RON în sistemul public şi de 2448 RON în cel privat.

În cazul herniilor hiatale s-a observat o diferenţă nesemnificativă statistic în ceea ce priveşte costul medicaţiei. În sistemul public, costul mediu al medicaţiei a fost de 339 ± 67,26 RON, faţă de 418 RON în sistemul privat. Costul ridicat poate fi explicat prin medicaţia mai modernă şi mai „safe" utilizată (tab. II).

S-a observat o diferenţă semnificativă statistic în cazul costurilor investigaţiilor de laborator pentru hernia hiatală în sistem public faţă de cel privat. Costul mediu al investigaţiilor de laborator în sistem public a fost de 155,9 ± 25,09 RON şi 113 RON pentru sistemul privat. Această diferenţă de cost poate fi explicată prin investigaţiilor mai amănunţite în vederea unui stabilirii unui diagnostic pozitiv şi efectuării unuia diferenţial, cât şi examenului asociat cât mai minuţios în scopul evitării unor „surprize" neplăcute atât pre, per, intra şi postoperatorii.

Din punct de vedere al costului raportat la o zi de spitalizare, costul a fost mai crescut în cazul sistemului privat, obţinându-se o diferenţă semnificativă din punct de vedere statistic. Costul mediu pentru o zi de spitalizare a fost de 174,8 ± 13,38 RON pentru sistemul public şi un cost mediu de 350 RON pentru sistemul privat. Un cost mai crescut în sistemul privat poate fi explicat gradul de confort sporit şi de nivelul de salarizare mai aproape de realitate al personalului medical.

În cazul materialelor sanitare necesare, costul a inclus amortizarea echipamentelor şi a instrumentarului utilizat. S-a observat un cost mai ridicat în cazul sistemului public, diferenţa fiind nesemnificativă din punct de vedere statistic. Media costului materialelor sanitare necesare pentru hernia hiatală în sistemul public a fost de 293,2 ± 27,34 RON şi de 286 RON în cel privat.

Costul manoperei a fost evaluat în funcţie de durata tipului de intervenţie chirurgicală efectuată (laparoscopică sau clasică) şi de componenţa echipei operatorii.

În studiul de faţă în evaluarea costului manoperei s-a luat în considerare că echipa operatorie este formată din trei medici chirurgi şi o asistentă, un medic şi o asistentă ATI, iar durata unei intervenţii a fost considerată în medie de 48 minute pentru hernia hiatală prin tehnica laparoscopică.

Valoarea medie a costului manoperei pentru hernia hiatală prin în sistem public a fost de 120 RON şi de 2100 RON pentru sistemul privat. Costul mai ridicat în sistem privat poate fi explicat

În cazul herniilor hiatale s-a observat o diferenţă semnificativă din punct de vedere statistic între costul total în sistem public faţă de cel privat, costul total mediu pentru public fiind de 2689 ± 1 RON şi de 3967 RON pentru sistemul privat.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL III
Ovarectomia laparoscopică

Ovarectomie laparoscopică	Sistem public	Sistem privat	Valoare p
Medicaţie	101,7	235	p > 0,05
Investigaţii	75,25	50	p < 0,05
Zi spitalizare	157,2	350	p < 0,05
Materiale sanitare	302,6	123	p > 0,05
Manoperă	90	2200	-
Cost total	1577	3621	p < 0,05

În cazul ovarectomiilor s-a observat o diferenţă semnificativă statistic în ceea ce priveşte costul medicaţiei. În sistem public, costul mediu al medicaţiei a fost de 101,7 ± 8,86 RON, faţă de 235 RON. Costul ridicat poate fi explicat prin medicaţia mai modernă şi mai „safe" utilizată (tab. III).

În ceea ce priveşte costul investigaţiilor de laborator s-a observat o diferenţă semnificativă statistic pentru sistemul public faţă de cel privat. Costul mediu al investigaţiilor de laborator pentru sistemul public a fost de 75,25 ± 6,43 RON şi 50 RON pentru sistemul privat.

Din punct de vedere al costului raportat la o zi de spitalizare, costul a fost mai crescut pentru sistemul privat, observându-se o diferenţă semnificativă din punct de vedere statistic. Costul mediu pentru o zi de spitalizare a fost de 157,2 ± 2,47 RON pentru sistemul public şi un cost mediu de 350 RON pentru sistemul privat. Un cost mai crescut în sistemul privat se explică atât prin gradul sporit de confort oferit, cât şi prin nivelul de salarizare mai aproape de salarizarea reală a personalului medical.

În cazul materialelor sanitare necesare, costul a inclus amortizarea echipamentelor şi a instrumentarului utilizat. S-a observat un cost mai ridicat în sistemului public, diferenţa fiind semnificativă din punct de vedere statistic. Media costului materialelor sanitare necesare pentru ovarectomia laparoscopică în sistem public a fost de 302,6 ± 13,39 RON şi de 123 RON în sistem privat.

În evaluarea costului manoperei s-a luat în considerare că echipa operatorie este formată din trei medici chirurgi şi o asistentă, un medic şi o asistentă ATI, iar durata unei intervenţii a fost considerată în medie de 36 min pentru colecistectomia laparoscopică.

Valoarea medie a costului manoperei pentru ovarectomia laparoscopică în sistem public a fost de 90 RON şi de 2200 RON pentru sistemul privat. Costul mai ridicat în sistem privat poate fi explicat prin posibilitatea negocierii unui contract mai mare de către chirurg la angajare.

În cazul ovarectomiei s-a observat o diferenţă semnificativă din punct de vedere statistic între costul total în sistem public faţă de cel privat, costul total mediu în sistem public fiind de 1577 ± 2,07 RON şi de 3621 RON în sistem privat.

DISCUŢII

În prezentul studiu, s-a observat un cost crescut al medicaţiei în sistemul public în comparaţie cu sistemul privat privind colecistectomia laparoscopică, dar diferenţa nefiind una semnificativă, costul mai scăzut în sistemul privat poate fi explicat prin evitarea poligragmaziei întâlnită adesea în sistemul public şi prin politica de preţuri diferită, adoptată atât de distribuitorii de medicamente, cât şi de furnizorul de servicii medicale private. În cazul celorlalte intervenţii, hernia hiatală prin tehnica laparoscopică, deşi s-a observat un cost crescut al medicaţiei în sistemul privat în comparaţie cu

Scanned with OKEN Scanner

sistemul public, nu s-a putut arăta o diferenţă semnificativă. În ceea ce priveşte costul medicaţiei pentru ovarectomia laparoscopică, s-a observat un cost mai ridicat în sistemul privat faţă de sistemul public, diferenţa fiind una semnificativă.

Din punct de vedere al costului investigaţiilor de laborator, acesta a fost mai crescut în sistemul privat în cazul colecistectomiilor laparoscopice, diferenţa fiind semnificativă, şi mai crescut în sistem public în cazul herniei hiatale şi ovarectomiilor prin tehnica laparoscopică, diferenţa fiind deasemenea semnificativă. Toate acestea se datoresc atât investigaţiilor mai amănunţite în vederea unui stabilirii unui diagnostic pozitiv şi efectuării unuia diferenţial, cât şi examenului asociat cât mai minuţios în scopul evitării unor „surprize" neplăcute atât pre, per, intra şi posoperatorii.

În ceea ce priveşte costul raportat pe zi de spitalizare, acesta a fost mai ridicat în sistem privat pentru toate intervenţiile studiate, diferenţa fiind una semnificativă faţă de sistemul public.

În cazul materialelor sanitare necesare, costul a fost evaluat pentru fiecare intervenţie (colecistectomie, tratamentul herniei hiatale şi ovarectomii prin tehnică laparoscopică). S-a observat un cost mai ridicat în sistemul public, diferenţa nefiind una semnificativă în cazul colecistectomiilor şi tratamentului herniei hiatale şi semnificativă în cazul ovarectomiilor.

Costul manoperei a fost evaluat în funcţie de durata tipului de intervenţie chirurgicală efectuată şi componenţa echipei operatorii. S-a observat un cost mai crescut în sistemul privat faţă de cel public, diferenţa fiind una semnificativă, având în vedere calificarea, expertiza şi corolar nivelul de salarizare al echipei medicale atrase în sectorul privat.

CONCLUZII

Evaluând costul total al intervenţiilor laparoscopice studiate s-a observat un cost crescut în sistemul privat faţă de cel public, diferenţa fiind semnificativă în sensul componentelor costului mai sus-amintite.

BIBLIOGRAFIE

1. *** *Encyclopedie Medico-Chirurgicale. Techniques chirurgicales*. Paris : Elsevier Masson SAS, 2008.
2. Catani M, De Milito R, Spaziani E et al. Early laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. *Minerva Chir* 2003 ; 58 : 533–539.

Scanned with OKEN Scanner

FUMATUL, CONSUMUL DE ALCOOL ŞI SARCINA LA POPULAŢII DIN SUD-VESTUL ROMÂNIEI

Ileana Prejbeanu[1], Cornelia Rada[2], L.L. Indrei[3], Monica L. Cara[4], Marcelina Mihai[1], Manuela Dragomir[5], M. Pîrlog[6]

Universitatea de Medicină şi Farmacie Craiova

Facultatea de Medicină

1. Disciplina de Igienă, Sănătatea mediului

5. Disciplina de Sănătate publică şi management

6. Disciplina de Sociologie medicală

Academia Română

2. Institutul de Antropologie Bucureşti

Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi

Facultatea de Medicină

3. Disciplina de Igienă, Sănătatea mediului

4. Direcţia de Sănătate Publica Dolj

SMOCHING, ALCOHOL CONSUMPTION AND PREGNANCY IN A POPULATION OF SOUTH-WESTERN ROMANAI (Abstract): The purpose of the study was to evaluate the amplitude of tobacco and alcohol consumption among two populations living in urban, respectively rural areas in the South-Western part of the country. The presence of the two risky behaviours during the pregnancy was also analysed. **Material and method**: A number of 1,200 people, men and women, aged 18-75 years, with different educational levels, living in urban and rural communities were asked to answer a questionnaire with 111 items regarding their knowledge and attitudes about the sexual-reproductive health; 11 items referred to tobacco smoking and alcohol drinking. **Results**: About half of the subjects have never smoked. The mean age of starting smoking was 16.97 years. A number of 295 subjects (24.6%) were daily active smokers, men more frequently than women ($p<0.001$). A percentage of 77.3% of the subjects used to drink alcohol, 16.4% of them daily. The daily alcohol consumption was more frequent among men, low educated people and rural inhabitants comparing to women, respectively high educated or urban inhabitants ($p<0.001$); 11.2% of the respondents got frequently drunk. During the last pregnancy in the couple, women and high educated people stopped smoking and drinking more frequently then men, respectively low educated people. **Conclusions**: The above findings indicate the need to start in school effective health promotion campaigns to reduce tobacco and alcohol consumption and the need for support of population-based educational interventions aimed at smoking cessation in both parents. **Key words**: SMOKING, ALCOHOL DRINKING, PREGNANCY

Este unanim acceptată ideea că sănătatea este o condiţie indispensabilă pentru desfăşurarea la parametri optimi a întregii activităţi umane, pentru atingerea unor nivele superioare de competenţă şi performanţă în plan personal, familial, socio-economic şi profesional. Obţinerea şi menţinerea unei stări optime de sănătate sunt incontestabil dictate de atitudinea pe care fiecare persoană o are faţă de factorii de risc şi de protecţie prezenţi în mediu (1).

Principalii factori ce influenţează starea de sănătate sunt acele comportamente ce intră în alcătuirea stilului de viaţă: consumul de

Scanned with OKEN Scanner

alcool şi de tutun, alimentaţia, activitatea fizică, regimul de odihnă. Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) apreciază că jumătate din decesele înregistrate în lume se datorează unui stil de viaţă nesănătos în care fumatul, consumul excesiv de alcool, alimentaţia neraţională şi sedentarismul joacă un rol esenţial (2). Astfel, se consideră că aproximativ 50% dintre fumătorii adulţi (estimaţi la circa 1,3 miliarde în anul 2003) vor deceda ca urmare a unor afecţiuni cauzate de fumat - accidente vasculare coronariene şi cerebrale, boli pulmonare (inclusiv cancer bronho-pulmonar) şi alte afecţiuni maligne; peste jumătate dintre aceste decese vor surveni la vârste medii (între 45 şi 54 de ani) (3). Problemele sanitare şi sociale generate de consumul abuziv de alcool sunt tot mai acute în numeroase ţări, ca urmare fie a creşterii cantităţilor de alcool consumate, fie a modificării grupelor populaţionale de consumatori (cu referire directă la femei şi tineri) (4). Alimentaţia nesănătoasă şi inactivitatea fizică sunt printre cauzele majore ale unor afecţiuni cronice precum bolile cardio-vasculare, diabetul zaharat de tip 2 şi unele forme de cancer, contribuind esenţial la creşterea numărului global de cazuri de îmbolnăviri şi decese (5). Prin urmare, promovarea stilului sănătos de viaţă apare ca cea mai eficientă metodă de prevenire a îmbolnăvirilor şi de menţinere a stării optimale de sănătate (1, 2).

În acest context, prezenta cercetare şi-a propus evaluarea extinderii a două componente ale stilului de viaţă (consumul de tutun şi de alcool) în rândul a două populaţii provenite din medii de rezidenţă diferite. Am investigat atât un grup populaţional din mediul urban, cât şi un altul din mediul rural – segment populaţional de cele mai multe ori „uitat" de către investigatori. Am urmărit cele două comportamente atât în evoluţia lor cotidiană, cât şi în perioada ultimei sarcini survenite în cuplurile în care cel puţin un partener a fost respondent în studiul nostru.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul de faţă face parte dintr-o cercetare mai amplă vizând sănătatea sexual-reproductivă a populaţiei din zona de sud-vest a României (judeţul Dolj). În cercetare au fost incluşi 1.200 de subiecţi, bărbaţi şi femei, 600 (50%) domiciliaţi în municipiul Craiova şi 600 (50%) – în comune din judeţul Dolj. Selecţia participanţilor a fost aleatorie, urmărindu-se însă crearea unei structuri cât mai echilibrate a lotului din punct de vedere al nivelului de instruire (elementar, liceal şi superior) şi al grupelor de vârstă (18-25, 26-35, 36-45, 46-55, 56-65, 66-75 ani).

Subiecţii au fost rugaţi să răspundă unui chestionar conţinând 111 itemi (pentru ambele sexe), plus alţi opt itemi specifici pentru persoanele de sex feminin; chestionarul a cuprins preponderent itemi precodificaţi, dar şi itemi cu răspuns liber. Subiecţii au fost informaţi asupra obiectivelor şi modalităţii de aplicare a chestionarelor. Participarea lor la cercetare s-a făcut în urma consimţământului lor liber exprimat, cu respectarea permanentă a principiilor anonimatului şi confidenţialităţii. În prezentul studiu sunt analizate răspunsurile oferite de subiecţi la 11 întrebări referitoare la consumul de tutun (vârsta şi motivele de debut al fumatului, frecvenţa şi numărul de ţigări fumate) şi alcool (frecvenţa consumului – incluzând episoadele de stare de ebrietate -, tipul şi cantitatea de băuturi alcoolice consumate, situaţia consumului de alcool în familie); subiecţii au fost, de asemenea, întrebaţi dacă au consumat tutun şi/sau alcool în timpul ultimei sarcini (subiecţii de sex feminin), respectiv în timpul ultimei sarcini a partenerei (subiecţii de sex masculin).

Rezultatele studiului au fost prelucrate statistic folosind programul SPSS. Evaluarea semnificaţiei statistice a diferenţelor dintre subloturi s-a realizat prin intermediul testului Pearson (testul χ^2) (6,7,8).

Scanned with OKEN Scanner

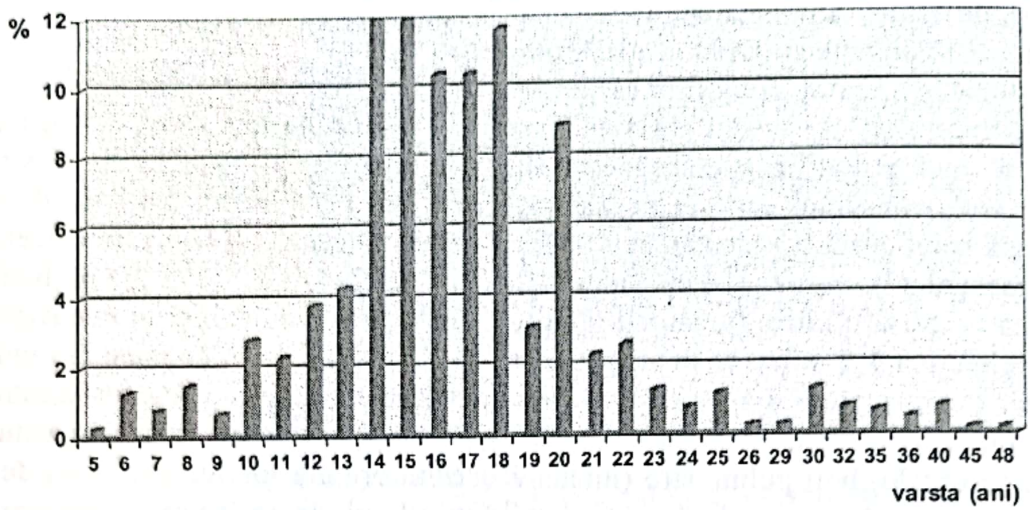


Fig. 1. Distribuţia statistică a fumătorilor (%) în funcţie de vârsta de debut a fumatului

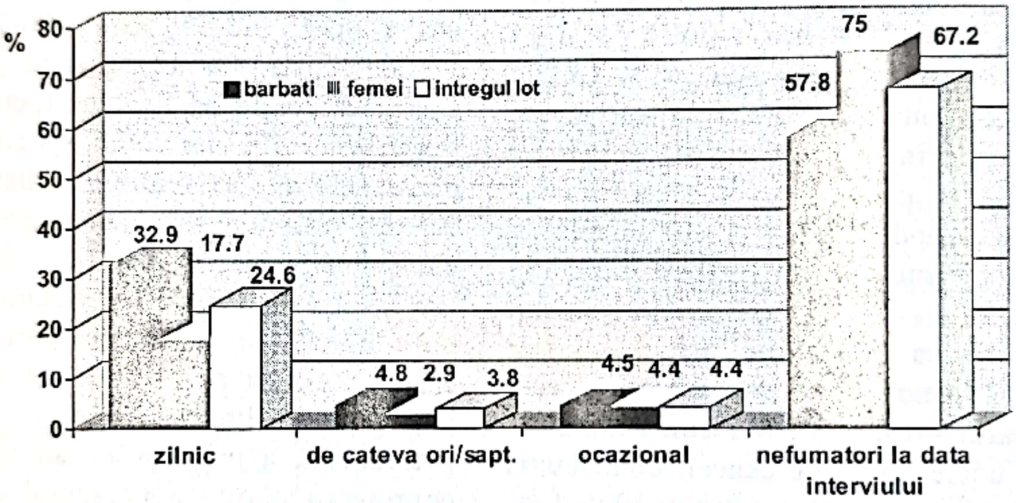


Fig. 2. Distribuţia statistică a subiecţilor (%) în funcţie de frecvenţa fumatului la data interviului

REZULTATE

FUMATUL. Prelucrarea statică a răspunsurilor oferite la întrebările din chestionar a indicat faptul că 594 de subiecţi (49,5%) nu au fumat niciodată. În cadrul lotului de 606 subiecţi (50,5%) care fumaseră cândva de-a lungul vieţii şi fumau sau nu la momentul interviului, vârsta medie de debut a fumatului a fost de 16,97 ± 5,68 ani; mai mult de jumătate dintre ei (52,3 %, N=317) erau deja fumători la împlinirea vârstei de 17 ani (fig. 1).

Cei mai mulţi dintre foştii şi actualii fumători au indicat influenţa anturajului (44,4%, N=269), curiozitatea (42%, N=255) şi necazurile (2,1%, N=13) ca fiind principalele motivele care i-au determinat să înceapă să fumeze,

La data interviului, mai mult de două treimi din subiecţi (67,2%, N=806) erau nefumători, iar ceilalţi 394 (32,8%) - fumători (fig. 2); 24,6% subiecţi din întregul eşantion (N=295, reprezentând 74,9% din numărul fumătorilor) fumau zilnic. Prevalenţa fumatului a fost mai mare în rândul bărbaţilor decât în rândul femeilor ($p<0.001$).

Cei mai mulţi dintre fumători (61%, N=240) fumau între 10 şi 20 de ţigări pe zi; un procent de 9,1% din numărul fumătorilor (N=36) consumau mai mult de 20 de ţigări pe zi, în câteva cazuri fiind menţionat chiar consumul a 40-50 de ţigări pe zi. Ceilalţi 19 subiecţi care fumau zilnic (4,8% din numărul fumătorilor) utilizau mai puţin

Scanned with OKEN Scanner

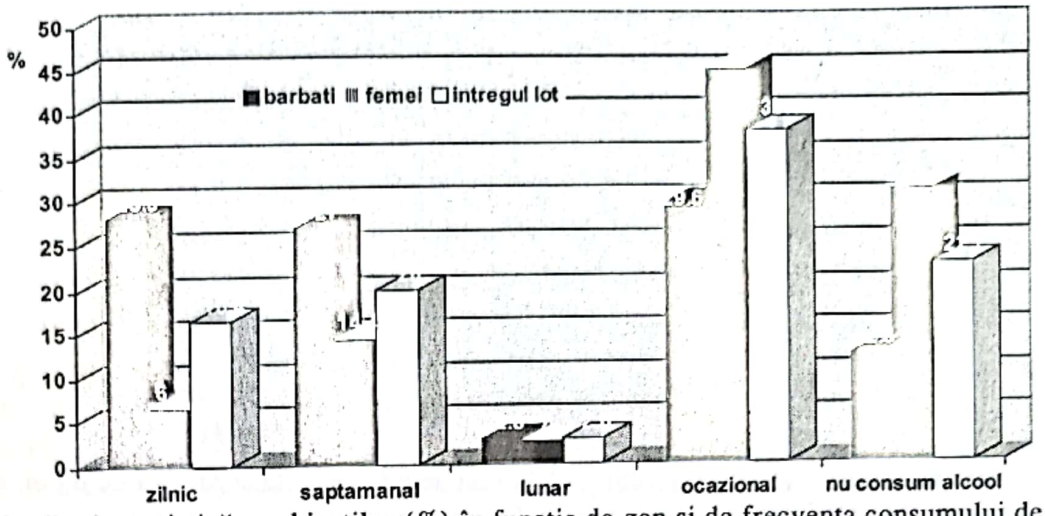


Fig. 3. Distribuţia statistică a subiecţilor (%) în funcţie de gen şi de frecvenţa consumului de alcool

de 10 ţigări pe zi.

În lotul nostru, nivelul de instruire al subiecţilor nu a determinat diferenţe statistic semnificative în ceea ce priveşte prevalenţa fumatului.

CONSUMUL DE ALCOOL. La nivel individual, rezultatele cercetării indică faptul că 197 de subiecţi (16,4%) consumau zilnic alcool la data interviului (fig. 3). Cei mai mulţi dintre subiecţi (N=457, 38,1%) s-au declarat doar consumatori ocazionali, în timp ce alţi 272 (22,7%) nu consumau deloc băuturi alcoolice. Consumul de alcool este mult mai frecvent în rândul bărbaţilor decât în rândul femeilor ($p<0.001$), aceeaşi situaţie constatându-se şi în ceea ce priveşte frecvenţa episoadelor de beţie acută (bărbaţii au fost „frecvent" în stare de ebrietate în proporţie de 23,2%, în timp ce femeile - numai în proporţie de 1,4%).

În această cercetare, atât nivelul de instruire, cât şi mediul de rezidenţă au apărut ca factori de discriminare între subloturi în privinţa consumului de alcool (tab. I), diferenţele fiind statistic semnificative pentru ambele variabile ($p<0,001$).

Astfel, s-a constatat faptul că procentul consumatorilor zilnici de alcool reprezenta 23,8% din subiecţii cu studii elementare şi doar 5,6% din respondenţii cu studii universitare, cei din urmă declarându-se, în proporţie de 49,8%, doar consumatori ocazionali de alcool.

În mediul rural, 23,1% din respondenţi au indicat consumul zilnic de alcool, în timp ce populaţia din mediul urban s-a declarat consumatoare de băuturi alcoolice ocazional (47,8%) sau la sfârşit de săptămână (16,7%).

La nivel familial, prevalenţa consumu-

TABELUL I

Distribuţia statistică a subiecţilor (%) în funcţie de nivelul de instruire şi mediul de rezidenţă, respectiv frecvenţa consumului de alcool

	FRECVENŢA CONSUMULUI DE ALCOOL				
	zilnic (% din lot)	săptămânal (% din lot)	lunar (% din lot)	ocazional (% din lot)	nu consum alcool (% din lot)
NIVEL DE INSTRUIRE					
elementar	23,8	20,6	1,7	30,2	23,7
liceal	13,2	17,9	2,9	41,4	24,6
superior	5,6	22,9	4,8	49,8	16,9
MEDIU DE REZIDENŢĂ					
urban	9,7	16,7	3,3	47,8	22,5
rural	23,1	23,4	2,2	28,4	22,9

Scanned with OKEN Scanner

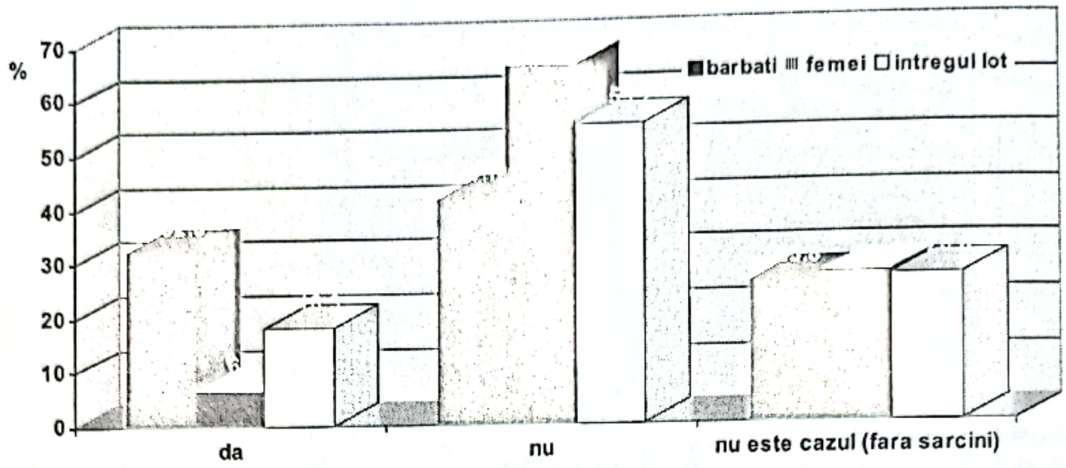


Fig. 4. Distribuţia statistică a subiecţilor (%) în funcţie de gen şi de consumul de tutun în timpul sarcinii/în timpul sarcinii partenerei

lui de alcool a indicat valori mai mari decât cele constatate în cazul consumului individual. Astfel, băuturile alcoolice se consumau zilnic în familiile a 288 de subiecţi intervievaţi (24%); numai 184 de subiecţi (15,3%) proveneau din familii în care nu se consuma alcool. Am constatat diferenţe statistic semnificative ($p<0,001$) în funcţie de nivelul de instruire al respondenţilor, consumul zilnic de alcool fiind întâlnit în 33,6% din familiile ai căror membri prezentau un nivel elementar de instruire şi în 9,1% din cele alcătuite din persoane cu pregătire universitară.

CONSUMUL DE TUTUN ŞI ALCOOL ASOCIAT SARCINII. Rezultatele prezentate în figura 4 indică procentul redus de subiecţi (18,3%) care au continuat să fumeze atunci când în cuplu a apărut o sarcină. Remarcăm, totodată, proporţia semnificativ mai mică ($p<0,001$) de femei care au continuat să fumeze în perioada ultimei sarcini (6,7%), comparativ cu proporţia bărbaţilor ce nu au renunţat la acest comportament (32,5%) pe parcursul sarcinii partenerei.

Prelucrarea statistica a datelor a indicat faptul că numai 7,3% din numărul total de femei au consumat băuturi alcoolice în timpul ultimei sarcini.

În tabelul II este redată distribuţia statistică a subiecţilor în funcţie de nivelul de instruire şi de consumul de tutun şi alcool în timpul sarcinii/în timpul sarcinii partenerei. Am constatat faptul că procentele persoanelor cu studii superioare care au menţinut cele două comportamente de risc în timpul sarcinii (17,3% pentru fumat, 23,8% pentru alcool) au fost mai reduse compa-

TABELUL II

Distribuţia statistică a subiecţilor (%) în funcţie de nivelul de instruire şi de consumul de tutun şi alcool în timpul sarcinii/în timpul sarcinii partenerei

NIVEL DE INSTRUIRE			
	elementar	elementar	elementar
FUMATUL ASOCIAT SARCINII			
Nu am fumat (% din lot)	57,3	55,9	48,9
Am fumat (% din lot)	20,1	16,6	17,3
Nu este cazul – fără sarcini (% din lot)	22,6	27,5	33,8
CONSUMUL DE ALCOOL ASOCIAT SARCINII			
Nu am consumat (% din lot)	50,8	53,5	42,4
Am consumat (% din lot)	26,6	19	23,8
Nu este cazul – fără sarcini (% din lot)	22,6	27,5	33,8

Scanned with OKEN Scanner

rativ cu persoanele cu instruire elementară (20,1%, respectiv 26,6%), diferenţele fiind semnificative statistic (p=0,02, respectiv p=0,002).

DISCUŢII

În lotul analizat, procentul persoanelor fumătoare la momentul interviului a fost similar celui întâlnit în studiul naţional referitor la consumul de tutun, derulat de Centrul pentru Politici şi Servicii de Sănătate în anul 2007 (32,8% vs. 30%). Am constatat însă că subiecţii din cercetarea de faţă au început să fumeze la o vârstă mai mică (16,97 ani vs. 19,55 ani), astfel încât, în acest lot, mediana a fost 16 ani, iar în studiul naţional - 19 ani. Această constatare ar putea sugera unele deficienţe în educaţia sanitară a copiilor şi tinerilor privind efectele nocive ale (debutului precoce al) fumatului asupra sănătăţii în judeţul nostru. În ambele studii, cea mai mare parte a fumătorilor (procente situate în jurul valorii de 61%) consumau 10-20 ţigări pe zi şi aproximativ fiecare al zecelea fumător consuma mai mult de 20 de ţigări pe zi (9).

Procentul consumatorilor de alcool în lotul studiat (77,3%) a înregistrat valori crescute, în condiţiile în care cercetările arată că 64% dintre persoanele cu vârsta de peste 12 ani consumă alcool (1) Prevalenţa crescută a consumului de alcool în rândul populaţiei se datorează faptului că, pentru majoritatea oamenilor, acest comportament reprezintă o modalitate de petrecere a timpului liber, de creare a unei stări de bine, de sărbătorire a unor evenimente. Pe lângă această explicaţie, procentul mare de consumatori zilnici de alcool întâlnit (în prezentul studiu) în mediul rural a avut la bază consumul de băuturi alcoolice obţinute în gospodăria proprie; în cazul bărbaţilor, acest consum a fost estimat la 2-3 l de vin şi 300-400 ml băuturi spirtoase (ţuică) pe zi. În schimb, locuitorii din mediul urban au declarat cu precădere consumul de vin sau bere, fie ocazional, fie săptămânal, în zilele libere, cu prilejul servirii mesei alături de ceilalţi membri ai familiei – situaţie mai puţin probabilă în zilele lucrătoare.

Efectele nocive ale consumului de alcool şi tutun în timpul sarcinii sunt numeroase şi bine argumentate în literatură. Astfel, expunerea intrauterină a fătului la fum de ţigară poate genera numeroase efecte adverse asupra evoluţiei sarcinii, naşterii şi lehuziei, supune fătul la acţiunea unui puternic stres oxidativ, favorizează apariţia bolilor alergice (mai ales respiratorii) şi poate influenţa negativ creşterea în greutate a fătului, dezvoltarea sistemului său nervos şi a aparatului cardio-vascular (3,10,11,12,13). Aceste efecte pot apare atât atunci când mama este fumătoare activă, cât şi pasivă. În lotul analizat, rezultatele sugerează expunerea cu precădere pasivă a femeilor însărcinate la fumul de ţigară: procentul femeilor fumătoare active a scăzut de la 17,7% la 6,7% după apariţia sarcinii, în timp ce partenerii lor au continuat să fumeze (32,5% vs. 32,9%). Studiile arată ca majoritatea fumătorilor obişnuiesc să fumeze acasă, situaţie în care domiciliul fumătorului (alături de locul de muncă) reprezintă locul unde expunerea la fumul de ţigară a altor persoane se face în proporţiile cele mai mari. Cei mai mulţi fumători fumează în spaţiile închise de la domiciliu şi chiar în prezenţa membrilor nefumători ai familiei (9).

Expunerea prenatală la alcool poate afecta dezvoltarea fătului, generând *spectrul tulburărilor alcoolice fetale*. Cea mai severă formă de manifestare a acestuia este *sindromul alcoolic fetal*, caracterizat prin malformaţii faciale, tulburări de creştere şi afectarea sistemului nervos central (13,14,15, 16,17). În lotul analizat, numai 44 de femei (7,3%) au declarat că au consumat alcool în timpul sarcinii, procentul fiind inferior celor întâlnite în studii similare: într-un studiu coreean, 16,4% dintre femei au declarat că au consumat alcool în timpul sarcinii

Scanned with OKEN Scanner

(17), în timp ce 19,8% dintre femeile australiene participante la o cercetare similară au fost de acord cu consumul de alcool asociat sarcinii (18).

CONCLUZII

Prevalenţa crescută a consumului de tutun şi alcool printre participanţii la prezenta cercetare, adoptarea acestor comportamente de risc încă din copilărie sau adolescenţă şi situarea frecventă a subiecţilor în postura de „fumători activi" atrag atenţia asupra necesităţii declanşării intervenţiilor educaţionale încă din primii ani de şcoală şi intensificării lor la adolescenţi şî adulţi tineri, înainte de apariţia sarcinii în cuplu. Intervenţiile bazate pe un model teoretic al comportamentului sanogen şi care iau in considerare experienţele anterioare, influenţele sociale, percepţia riscului şi identificarea cunoştinţelor şi a concepţiilor eronate pot avea mai mult succes în rândul tinerilor decât o abordare educaţională tradiţională.

MULŢUMIRI

Acest studiu a fost efectuat în cadrul proiectului „Coordonate antropologice şi psiho-medicale ale sănătăţii sexual-reproductive la populaţii din mediul urban şi rural" – Program IDEI, cod 72/2008, finanţat de CNCSIS-UEFISCSU.

BIBLIOGRAFIE

1. Petrovai D, Bursuc B, Tătaru R, Nistor M. Cum să ne dezvoltăm un stil de viaţă sănătos (Internet). CPE ; 2004 (citat octombrie 2010). Disponibil pe : http : //www.cpe.ro/romana/images/stories/continuturi
2. *** World Health Organization ; Regional Office for Europe. Healthy living : what is a healthy lifestyle. Copenhagen ; 1999.
3. *** World Health Organization. Gender and tobacco control : a policy brief. Geneva, 2007.
4. *** Organisation Mondiale de la Santé. Comité OMS d'Experts des problèmes liés à la consommation d'alcool – 2ème rapport. Genève ; 2007.
5. *** World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health ; 2004.
6. Mureşan P. *Manual de metode matematice în analiza stării de sănătate*. Bucureşti : Ed. Medicală 1989.
7. Sullivan ML. *Essentials of Biostatistics in Public Health*. Sudbury Massachusetts : Jones and Bartlett Publishers, 2008.
8. Leech NL, Barrett KC. *SPSS for Intermediate Statistics : Use and Interpretation*. Routlegde ; 2005.
9. *** Centrul pentru Politici şi Servicii de Sănătate. Cunoştinţele, atitudinile şi practicile populaţiei generale referitoare la consumul de tutun şi la prevederile legislative din domeniu - studiu cantitativ (Internet) CPSS, Bucureşti ; 2007 (citat octombrie 2010). Disponibil pe http : //www.ms.ro/documente
10. Vardavas CI, Patelarou E, Roumeliotaki LCT et al. Factors associated with active smoking, quitting, and secondhand smoke exposure among pregnant women in Greece. *J Epidemiol* 2010 ; 20 (5) : 355-362.
11. Herrmann M, King K, Weitzman M. Prenatal tobacco smoke and postnatal secondhand smoke exposure and child neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr* 2008 ; 20 (2) : 184-190.
12. Kneepkens CMF, Brand PLP. Breastfeeding and the prevention of allergy. *Eur J Pediatr* 2010 ; 169 (8) : 911-917.
13. *** Agenţia Naţională Antidrog. Prevalenţa consumului de droguri în România - studiu în populaţia generală (Internet) Bucureşti ; 2005 (citat octombrie 2010). Disponibil pe http : //www.ana.gov.ro
14. Ornoy A, Ergaz Z. Alcohol abuse in pregnant women : effects on the fetus and newborn, mode of action and maternal treatment. *Int J Environ Res Public Health* 2010 ; 7 (2) : 364-379.
15. Floyd RL, Sobell M, Velasquez MM et al. Preventing alcohol-exposed pregnancies : a randomized controlled trial. *Am J Prev Med* 2007 ; 32 : 1-10.
16. Kim E, Sarkar M, Navioz Y, Koren G, Einarson A. The motherisk alcohol and substance use helpline : 10 years of experience and counting. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2010 ; 17(2) : e269-280.
17. Lee SH, Shin SJ, Won SD, Kim EJ, Oh DY. Alcohol use during pregnancy and related risk factors in Korea. *Psychiatry Investig* 2010 ; 7 (2) : 86-92.

Scanned with OKEN Scanner

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 4

EATING HABITS IN AN ADOLESCENT POPULATION FROM TIMIŞ COUNTY

S. Ursoniu[1], Corina Vernic[2], Brigitha Vlaicu[3], Cristina Petrescu[3], Corneluţa Fira-Mladinescu[3], Salomeia Putnoky[3], Oana Suciu[3], O. Fira-Mladinescu[4], Ş. Vlaicu[5]

"V. Babeş" University of Medicine&Pharmacy Timişoara

School of Medicine

1. Department of Public Health

2. Department of Medical Informatics&Biostatistics

3. Department of Hygiene

4. Department of Pathology

5. Timiş County Authority of Public Health Timişoara

EATING HABITS IN AN ADOLESCENT POPULATION FROM TIMIŞ COUNTY (Abstract): Dietary patterns during adolescence may contribute to eating disorders and may increase the risk for several important chronic diseases later in life. **Objectives**: The aim of this study is to analyze eating behaviours among high school students residing in Timis county area. **Material and method**: We conducted a cross sectional study using a stratified cluster sample design to produce a representative sample of students for the Timis county. From 1083 primary sampling units (classes) 149 were randomly selected, stratified proportionally according to grades 9–12, high school profile (theoretical, industrial, vocational, and confessional), urban and rural environment. The study was carried out in 2004. **Results**: The overall response rate of 74.6%. A total of 2908 students were included in the survey. The proportion of students consuming less than daily milk & diary products, green salad and fruits was: 58.3% for milk & diary products, 71.2% for green salad and 59.1% for fruits. Based on multivariate analysis three common predictors for consuming fresh fruits, green salad and milk and diary products were identified: perceived weight, school performance and school grades. **Conclusions**: Through examination of prevalence rates of nutrition-related concerns we have identified priority areas to be targeted with future interventions. **Key words**: DIETARY PATTERNS, ADOLESCENTS, FOOD CONSUMPTION

Adolescence is considered an especially nutritionally vulnerable period of life for several reasons. First is the greater demand for nutrients because of the dramatic increase in physical growth and development. Second is the change of lifestyle and food habits of adolescents that affect both nutrient intake and needs. Third are those adolescents with special nutrient needs such as those who participate in sports, have a chronic illness, diet excessively, or those who use alcohol and drugs (1).

Dietary patterns during adolescence may contribute to eating disorders and may increase the risk for several important chronic diseases later in life (2,3). The main inadequate food consumption patterns are low consumption of fruits and vegetables (4,5). Dairy foods are the major source of calcium in youth diet and calcium intake is critical to achieving optimal peak bone mass and may play an important role in the prevention of degenerative bone disease in later years (6). Despite the importance of nutrition during adolescence, little is known about the eating behaviours of young people.

Scanned with OKEN Scanner

The aim of this study is to analyze eating behaviours among high school students residing in Timiş county area.

MATERIAL AND METHOD

We conducted a cross sectional study using a stratified cluster sample design to produce a representative sample of students for the Timis county, Romania. From 1083 primary sampling units (classes) 149 were randomly selected, stratified proportionally according to grades 9–12, high school profile (theoretical, industrial, vocational, and confessional), urban and rural environment. A 126-item questionnaire was developed to investigate health-risk behaviours of adolescents. Some of the questionnaire items were modified from other instruments, including the 1999 Youth Risk Behaviour Survey (YRBS) and the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs (ESPAD). The survey focused on health risk behaviours established during adolescence that result in the most significant mortality, morbidity, disability, and social problems for youths and, later, adults. The following issues were examined: family milieu, out-of-family entourage, tobacco use, alcohol use, illicit drug use, violence-related behaviours and school-related violent behaviours, suicide ideation, attempted suicides, and the seriousness of those attempts, preventive conduct in road traffic, sexual behaviours, dietary behaviours, overweight and weight control, physical activity, medical attendance. In total, 23 items were dedicated to dietary behaviours.

A pilot test was conducted to establish the validity and reliability of the instrument. The study was carried out between May–June 2004. The Timiş County Scholastic Supervision Board approved this study. The questionnaire was administered in a regular classroom setting and took students about 60 minutes to complete. No filter questions were used. By doing this, comparable amounts of time are required to complete the questionnaire, regardless of risk behaviour status and students cannot detect the risk behaviours of their colleagues simply by looking at the pattern of responses. Only students present the day of the survey were eligible for participation. Students were identified only by their classroom identification number. Trained public health residents and undergraduate students conducted the survey. The data collectors read aloud scripts that explained the survey procedures. Students were told that they do not have to put their names on answer sheets, and that obtained data would be used only for general assessment of the situation in the county and would not be ever associated with their schools or grades. A weighting factor was applied to each student record to adjust for non-response and for the varying probabilities of selection. The weights were scaled so that the weighted count of stu-

TABLE I

Demographic Characteristics of the Sample

Characteristics (n=2908)		95%CI
Age, y		
Mean	16.79	
SD	1.19	
Range	14-25	
Sex, %		
Male	48.5	46.7-50.3
Female	51.5	49.7-53.3
Residence area, %		
Cities	81.6	80.1-82.9
Towns	13.9	12.7-15.2
Villages	4.5	3.8-5.4
Ethnicity, %		
Romanian	92.3	91.2-93.3
Hungarian	3.4	2.7-4.1
Serbian	1.9	1.4-2.5
German	0.8	0.5-1.2
Ukrainian	0.5	0.3-0.9
Bulgarian	0.3	0.2-0.6
Croatian	0.3	0.1-0.6
Other	0.5	0.3-0.8

Scanned with OKEN Scanner

dents was equal to the total sample size.

Chi square test was used to compare categorical variables. Logistic regression modelling was used to detect predictors for certain behaviours. Using backward elimination procedures, the most parsimonious multivariate logistic regression model was produced. Odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CI) were calculated. All *P* values were calculated based on two-sided statistical tests. Statistical tests were performed using Epi Info v. 3.3.2 or SPSS v. 10 software.

RESULTS AND DISCUSSION

The class response rate was 97.9%, and the student response rate was 76.2%, resulting in an overall response rate of 74.6%. A total of 2908 students were included in the survey. Demographic characteristics of the sample are shown in table I.

Based on self-reported height and weight, 6.1% of students were overweight and 0.8% were obese. The overall mean (SD) body mass index (BMI) was 20.7 (2.9) kg/m^2. Male students were more likely than female students to be overweight or obese (OR= 2.0; 95%CI: 1.5-2.8).

A fundamental component of a healthy diet is to eat a balanced breakfast, which is important for nutritional adequacy. A good breakfast can contribute to a healthy diet rich in carbohydrates and micronutrients (7,8,9). We found that 9.8% of the students never eat breakfast and 34.3% rarely do. Girls were more likely than boys to skip

TABLE II

Predictors for eating fresh fruits less than daily

Variables	*P* value	OR	95% C.I. for OR	
Gender (male)	<0,001	1.39	1.17	1.64
School performance (marks)	0.002			
9-10		1(ref)		
8-8.99	0.781	1.03	0.84	1.27
6-7.99	0.020	0.77	0.62	0.96
5-5.99	0.174	1.39	0.87	2.22
Grades	<0.001			
Grade 9		1(ref)		
Grade 10	0.073	1.20	0.98	1.47
Grade 11	0.016	1.29	1.05	1.59
Grade 12	<0.001	2.07	1.62	2.64
Perceived weight	0.006			
Underweight		1(ref)		
About the right weight	0.013	1.28	1.05	1.55
Slightly overweight	0.003	1.48	1.15	1.90
Very overweight	0.010	1.81	1.15	2.82
Exercising to lose weight or to keep from gaining weight during the past 30 days (yes)	0.018	1.22	1.04	1.44
Taking any diet pills, powders, or tea without a doctor's advice to lose weight or to keep from gaining weight during the past 30 days (yes)	0.013	0.66	0.48	0.92
Financial situation	<0.001			
Very satisfied		1(ref)		
Satisfied	0.082	1.22	0.98	1.52
Neither satisfied or not satisfied	<0.001	1.77	1.37	2.29
Not so satisfied	<0.001	1.80	1.35	2.41
Not at all satisfied	<0.001	2.51	1.54	4.11

Model chi-square test was 126.58 with 16 degrees of freedom ($P<0.001$)

Scanned with OKEN Scanner

TABLE III
Predictors for eating green salad less than daily

Variables	*P* value	OR	95% C.I. for OR	
School performance (marks)	0.041			
9-10		1 (ref)		
8-8.99	0.584	0.94	0.75	1.18
6-7.99	0.013	0.75	0.59	0.94
5-5.99	0.542	0.86	0.54	1.39
Grades	0.013			
Grade 9		1 (ref)		
Grade 10	0.033	1.27	1.02	1.57
Grade 11	0.019	1.31	1.05	1.64
Grade 12	0.003	1.48	1.14	1.92
Perceived weight	0.004			
Underweight		1 (ref)		
About the right weight	0.001	1.42	1.16	1.74
Slightly overweight	0.019	1.36	1.05	1.76
Very overweight	0.026	1.73	1.07	2.80
Financial situation	0.001			
Very satisfied		1 (ref)		
Satisfied	0.031	1.29	1.02	1.63
Neither satisfied or not satisfied	<0.001	1.66	1.26	2.18
Not so satisfied	0.006	1.53	1.13	2.08
Not at all satisfied	0.004	2.21	1.28	3.80
Taking any diet pills, powders, or tea without a doctor's advice to lose weight or to keep from gaining weight during the past 30 days (yes)	0.002	0.59	0.43	0.83

Model chi-square test was 68.51 with 14 degrees of freedom ($P<0.001$).

breakfast (OR=1.98; 95%CI: 1.53-2.57). Other studies also found more breakfast skippers among females than among males (5,10,11). In general, female and older adolescents tend to omit the morning meal. Various reasons for skipping breakfast such as lack of time or not being hungry in the morning have been observed (8,12). When it comes to frequency of eating, the highest prevalence (46.5%) is among those eating three meals each day. When asked about fresh juice intake, 34.2 % of the students responded they never drink such beverage. One third (33.0%) of the students reported eating fresh fruits between one and three times a week. Only 3.4% of the students reported never eating fruits during a week period. Green salad was consumed by 37.2% of the students between one and three times a week and never by 18.3% of the students.

The proportion of students consuming less than daily milk & diary products, green salad and fruits was: 58.3% for milk & diary products, 71.2% for green salad and 59.1% for fruits. Because of these high figures we decided to build multivariate logistic regression models to find out the most important predictors (tables II, III, IV).

Perceived weight was directly associated with inadequate consumption of fruit, green salad, milk and diary products among those who considered themselves as overweight or obese. Surprisingly, we did not find any association with body mass index.

Fruit, green salad, milk and diary products intake decreased among older adolescents in grades 11 and 12.

Students who were not satisfied with family financial situation were more likely not to eat fruit and green salad on a daily basis.

Scanned with OKEN Scanner

TABLE IV
Predictors for eating milk and diary products less than daily

Variables	*P* value	OR	95.0% C.I. for OR	
Gender (male)	0.007	0.80	0.67	0.94
School performance (marks)	0.001			
9-10		1(ref)		
8-8.99	0.184	0.87	0.70	1.07
6-7.99	0.000	0.65	0.52	0.81
5-5.99	0.693	0.91	0.58	1.43
Environment	0.019			
Towns		1(ref)		
Villages	0.756	0.93	0.59	1.47
Cities	0.016	1.32	1.05	1.65
Grades	0.001			
Grade 9		1(ref)		
Grade10	0.781	1.03	0.84	1.26
Grade 11	0.231	1.14	0.92	1.40
Grade 12	<0.001	1.62	1.27	2.06
Perceived weight	0.008			
Underweight		1(ref)		
About the right weight	0.494	1.07	0.88	1.30
Slightly overweight	0.012	1.38	1.07	1.76
Very overweight	0.012	1.80	1.14	2.86
Mother's highest level of education	0.016			
University		1(ref)		
College	0.865	1.03	0.76	1.39
High school	0.009	1.34	1.08	1.66
Vocational school	0.005	1.48	1.12	1.95
Primary school or less	0.108	1.30	0.94	1.80

Model chi-square test was 97.88 with 16 degrees of freedom ($P<0.001$).

We did not find any association between watching TV and playing computer games and low fruit and vegetables consumption as did other studies.21

No association between poor school achievement and inadequate consumption of fruits, green salad, milk and diary products was identified. Instead, we found that adolescents reporting average school marks (6-7.99) were protected against this kind of behaviour.

Students exercising to lose weight or to keep from gaining weight during the 30 days preceding the survey were more likely to eat fresh fruits less than daily (OR= 1.22; 95%CI: 1.04-1.44).

Parental educational level was related only to milk and diary products consumption, adolescents whose mothers finished vocational schools being at highest risk for inadequate consumption (OR=1.48; 95% CI: 1.12-1.95).

Assessment of dietary intake faces many problems, both related to the true nature of variation in an individual's diet and to a number of potential sources of error linked to the measurement instrument and to the reporting subject.9

Strengths of this study include the large and population-based sample of adolescents and a reasonably high response rate.

However, the study also has some limitations that should be taken into account in interpreting the findings. Although the study sample was large and diverse, it is not a nationally representative sample. Therefore, implications for other adolescent population should be made with caution. On the other hand, adolescents who gave up school were

Scanned with OKEN Scanner

not included in the study. Finally, body mass index was based on self-reported height and weight measures. Boys tend to overestimate their height, while girls have a tendency to underestimate their weight (13,14,15).

CONCLUSIONS

The area of nutrition may be neglected for several reasons: low priorities in comparison with other behaviours, difficulties in adequately assessing nutrition intake with a limited number of items and concerns about self-reported heights and weight (6).

Misreporting is a major problem in dietary surveys of adolescents and so all the dietary data collected should be interpreted with caution.

Through examination of prevalence rates of nutrition-related concerns we have identified priority areas to be targeted with future interventions.

We also identified three common predictors for consuming fresh fruits, green salad and milk and diary products: perceived weight, school performance and school grades.

The development of prevention programmes in school is vital as such programmes interfere with the trend of bad dietary habits among adolescent students. Associations between nutrition-related behaviours and other health behaviours indicate that eating behaviour do not occur in isolation (16,17). Interventions aimed at changes in eating behaviours should be integrated with other interventions aimed at promotion of healthy lifestyle (6). Counselling adolescents about nutrition is a true challenge. It can be very difficult to convince teenagers to modify their habits, unless they have a particular objective, are highly motivated and are capable of delaying immediate gratification for a larger future goal (2).

ACKNOWLEDGEMENT

This study is part of a type A grant financed by the National University Research Council between 2003 and 2005 (contract no.40549/2003, code 1167).

REFERENCES

1. Spear BA. Adolescent growth and development. *J Am Diet Assoc* 2002; 102 (3 Suppl): S23-29.
2. Hofmann AD. Adolescent nutrition. In: Hofmann AD, Greydanus DE editors. *Adolescent Medicine*. Stamford: Appleton Lange, 1997, 639-662.
3. Neumark-Sztainer D, Story M, Hannan PJ, Croll J. Overweight status and eating patterns among adolescents: where do youths stand in comparison with the healthy people 2010 objectives? *Am J Public Health* 2002; 92 (5): 844-851.
4. Alexy U, Sichert-Hellert W, Kersting M. Fifteen-year time trends in energy and macronutrient intake in German children and adolescents: results of the DONALD study. *Br J Nutr* 2002; 87 (6): 595-604.
5. Höglund D, Samuelson G, Mark A. Food habits in Swedish adolescents in relation to socioeconomic conditions. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52 (11): 784-789.
6. Neumark-Sztainer D, Story M, Resnick MD, Blum RW. Lessons learned about adolescent nutrition from the Minnesota Adolescent Health Survey. *J Am Diet Assoc* 1998; 98 (12): 1449-1456.
7. Aranceta J, Serra-Majem L, Ribas L, Perez-Rodrigo C. Breakfast consumption in Spanish children and young people. *Public Health Nutr* 2001; 4 (6A): 1439-1444.
8. Moreno LA, Kersting M, de Henauw S et al. How to measure dietary intake and food habits in adolescence: the European perspective. *Int J Obes* (Lond) 2005; 29 Suppl 2: S66-77.
9. Siega-Riz AM, Popkin BM, Carson T. Differences in food patterns at breakfast by sociodemographic characteristics among a nationally representative sample of adults in the United States.

Scanned with OKEN Scanner

Prev Med 2000; 30 (5): 415-424.
10. Morgan KJ, Zabik ME, Stampley GL. Breakfast consumption patterns of US children and adolescents. *Nutr Res* 1986; 6: 635-649.
11. Sjoberg A, Hallberg L, Hoglund D, Hulthen L. Meal pattern, food choice, nutrient intake and lifestyle factors in The Goteborg Adolescence Study. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 (12): 1569-1578.
12. Reddan J, Wahlstrom K, Reicks M. Children's perceived benefits and barriers in relation to eating breakfast in schools with or without Universal School Breakfast. *J Nutr Educ Behav* 2002; 34 (1): 47-52.
13. Maloney MJ, McGuire J, Daniels SR, Specker B. Dieting behavior and eating attitudes in children. *Pediatrics* 1989; 84 (3): 482-489.
14. Moore DC. Body image and eating behavior in adolescents. *J Am Coll Nutr* 1993; 12 (5): 505-510.
15. Neumark-Sztainer D, Story M, Hannan PJ, Perry CL, Irving LM. Weight-related concerns and behaviors among overweight and nonoverweight adolescents: implications for preventing weight-related disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156 (2): 171-178.
16. French SA, Story M, Downes B, Resnick MD, Blum RW. Frequent dieting among adolescents: psychosocial and health behavior correlates. *Am J Public Health* 1995; 85 (5): 695-701.
17. French SA, Story M, Neumark-Sztainer D, Downes B, Resnick M, Blum R. Ethnic differences in psychosocial and health behavior correlates of dieting, purging, and binge eating in a population-based sample of adolescent females. *Int J Eat Disord* 1997; 22 (3): 315-322.

NOUTĂŢI

CARDIONCOLOGIA: O NOUĂ DISCIPLINĂ

Tratamentul chimioterapic este grevat de o serie de efecte adverse importante, în ultima perioadă de timp interesul îndreptându-se asupra efectelor adverse cardiace, datorită creşterii ratei de supravieţuire la pacienţii oncologici. Această creştere a supravieţuirii a adus cu sine demascarea efectelor cardiotoxice ale chimioterapiei. Se cunoaşte de multă vreme că antraciclinele au o cardiotoxicitate crecută, însă în prezent s-a demonstrat că şi noile clase de chimioterapice determină complicaţii cardiovasculare ameninţătoare de viaţă. Astfel, trastuzumabul (anticorp anti-HER2), imatinibul şi mai nou sunitinibul (inhibitor de tirozină) determină apariţia insuficienţei cardiace. Creşterea supravieţuirii pacienţilor oncologici este datorată apariţiei unei medicaţii chimioterapice eficiente, însă cu efecte adverse pe termen lung, care în mod ironic pot duce la decesul pacientului, care sunt dificil de tratat dar şi mai dificil de prevenit. Acesta este motivul pentru care s-a dezvoltat o nouă ramură medicală, cea a cardioncologiei, care este abia la început, existând puţine studii care să poată stabili care este tratamentul cardiovascular cel mai eficient în cazul pacienţilor oncologici; aceasta deoarece marile firme de medicamente au exclus din studii pacienţii oncologici, care puteau influenţa în mod negativ supravieţuirea. Abia de curând s-au introdus în ghidurile de hipertensiune recomandări privind managementul hipertensiunii arteriale secundare tratamentului cu inhibitori de factor de creştere endotelial, precum bevacizumab (Avastin) şi sorafenib (Nexavar). În acest moment se deschide o nouă eră în tratamentul pacienţilor oncologici, în care se va putea vorbi în curând de prevenţie cardiovasculară, la un pacient aflat în remisiune sau vindecat de cancer (Mann DL, Krone RJ. Cardiac disease in cancer patients. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53 (2): 80-87).

Irina Gârleanu

Scanned with OKEN Scanner

DETECTAREA GENELOR *mecA* ŞI *pvl* LA TULPINI DE *Staphylococcus aureus* IZOLATE DIN INFECŢII ALE TRACTULUI RESPIRATOR INFERIOR

E. Năstase[1], Olivia Dorneanu[2,3], Teodora Vremeră[2], Cătălina Logigan[3], Egidia Miftode[1,3], Carmen Mihaela Dorobăţ[1,3]

Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi

Facultatea de Medicină

1. Disciplina de Boli Infecţioase

2. Disciplina de Microbiologie

3. Spitalul Clinic de Boli Infecţioase "Sf. Parascheva" Iaşi

mecA AND pvl GENES DETECTION IN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* STRAINS ISOLATED FROM LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS (Abstract): Although community-acquired *Staphylococcus aureus* pneumonia with highly virulent Panton-Valentine leukocidin (PVL)-positive strains, a severe disease with significant lethality, is rare, especially in adult and adolescent patients, recent reports highlight that these infections are on the rise. On the other hand, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) is one of the high-risk and potential multi-drug resistant microorganisms. **Objectives**: The aim of this study was to investigate the prevalence of *mecA* and *pvl* genes in *S. aureus* strains isolated from lower respiratory tract infections and to assess the antibiotic resistance profile of these strains. **Material and method**: The antibiotic susceptibility testing was performed by the disk diffusion method according to CLSI recommendations in 32 consecutive non-repeated *S. aureus* strains isolated from sputum specimens and endotracheal aspirates of hospitalized patients over the period from January 2005 to December 2009. Only 20 strains (2008-2009) were tested for the presence of *mecA* and *pvl* genes by real-time PCR and detection with specific fluorescence probes. **Results**: Of the 32 *S. aureus* isolates, 68.7% were MRSA. MRSA strains showed higher resistance rates to gentamicin, tetracycline, rifampicin, fluoroquinolones comparing to the methicillin susceptible ones. Only one strain produced pvl; it was isolated from a 7 year old child with lethal sepsis with pulmonary and meningeal secondary localisations. **Conclusions**: Glicopeptides and linezolid are therapeutic options indicated in the treatment of staphylococcal pneumonia produced either by MRSA strains or pvl positive *S. aureus* strains. **Key words**: *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, RESISTANCE, *mecA*, *pvl*

Staphylococcus aureus este un patogen uman major şi produce o gamă largă de condiţii patologice, de la infecţii cutanate localizate, benigne la infecţii care pun în pericol viaţa pacientului, cum sunt fasciita şi pneumonia necrozantă. Rezistenţa la meticilină a *S. aureus* se datorează achiziţionării genei *mecA* care codifică o proteină de legare a penicilinei cu afinitate scăzută pentru beta-lactamine, PLP2a. Prezenţa acesteia face bacteria rezistentă la toţi reprezentanţii acestei clase de antibiotice (1).

S. aureus rezistent la meticilină (SARM), una din cele mai frecvente cauze ale infecţiilor, este tradiţional recunoscut ca patogen nosocomial. Totuşi, în ultimii ani, epidemiologia sa s-a modificat radical, fiind observat din ce în ce mai frecvent în comunitate. SARM comunitar (SARM-C) poate produce infecţii la indivizi sănătoşi în prealabil, iar

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

Primeri PCR şi sonde de hidroliză (*Biosearch Technologies*, Inc.)

Primer/sondă	Secvenţă (5'-3')	Colorant reporter 5'
mecA		
mecA For	GGCAATATTACCGCACCTCA	
mecA Rev	GTCTGCCACTTTCTCCTTGT	
Sonda mecA	AGATCTTATGCAAACTTAATTGGCAAATCC	FAM
PVL		
PVL For	ACACACTATGGCAATAGTTATTT	
PVL Rev	AAAGCAATGCAATTGATGTA	
Sonda PVL	ATTTGTAAACAGAAATTACACAGTTAAATATGA	Quasar 670

factorii de risc diferă de cei ai achiziţionării SARM nosocomial (SARM-N) (2).

Leucocidina Panton-Valentine (PVL), o leucotoxină producătoare de pori codificată de genele *lukF-PV* şi *lukS-PV*, este în momentul de faţă acceptată ca fiind cel mai important factor de virulenţă al *S. aureus*. PVL a fost asociată epidemiologic cu tulpini comunitare de *S. aureus*, virulente, transmisibile, inclusiv SARM-C (3). PVL a fost corelată cu infecţii specifice cu *S. aureus* cum ar fi infecţii cutanate sau de ţesuturi moi şi pneumonia necrozantă severă la copii şi adulţi tineri anterior sănătoşi, care adeseori urmează după o boală "flu-like". Mortalitatea pneumoniei necrozante este de aproximativ 75% (4, 5). Există mai multe dovezi pentru incriminarea PVL în patogenia pneumoniei necrozante, inclusiv corelaţia epidemiologică puternică cu izolate de *S. aureus* producătoare de PVL (4) şi imunodetecţia PVL în plămân (6), precum şi faptul că doar izolatele de *S. aureus* producătoare de PVL pot reproduce pneumonia necrozantă la modele experimentale (7). Procentul realelor infecţii virale premergătoare este necunoscut, dar coinfecţia cu virusuri respiratorii, inclusiv virusul gripal trebuie investigată.

Totuşi, pacienţii cu pneumonie comunitară cu SARM PVL-pozitive nu au o rată a mortalităţii mai mare decât pacienţii cu pneumonie comunitară cu SASM PVL-pozitive (8).

Pneumonia de ventilaţie produsă de SARM este o complicaţie frecventă în unităţile de terapie intensivă şi se manifestă ca pneumonie cu debut tardiv la pacienţi care au fost intubaţi pentru perioade lungi de timp şi/sau au suferit o bronhoscopie (9). Rezistenţa la meticilină a tulpinilor de *S. aureus* care produc pneumonie de ventilaţie este asociată cu o rată mare a mortalităţii (10, 11). Infecţiile nosocomiale cu SARM duc la creşterea costurilor economice şi de spitalizare.

Tratamentul cu antibiotice al infecţiilor cu SARM-C şi SARM-N poate să difere deoarece SARM-C rămâne adeseori sensibil la antibiotice, altele decât glicopeptide şi antibioticele noi. Mai mult, producerea de toxine, cum este PVL, ar trebui să influenţeze alegerea antibioticului în sensul utilizării unei asocieri cu agenţi antimicrobieni capabili a descreşte producerea de toxină (2).

MATERIAL ŞI METODĂ

Tulpini. Am inclus în studiu 32 de tulpini consecutive de *S. aureus* izolate de la pacienţi (22 bărbaţi, vârsta medie 57±16 ani) diagnosticaţi cu pneumonie. Bacteriemia a fost pusă în evidenţă la 5 dintre aceşti pacienţi. Pacienţii au provenit din diverse localităţi din Nord-Estul Moldovei şi au fost internaţi în Spitalul Clinic de Boli Infecţioase „Sf. Parascheva" Iaşi, între 1.01.2005 şi 31.12.2009.

Testarea sensibilităţii la antibiotice a aces-

Scanned with OKEN Scanner

tor tulpini a fost făcută prin metoda difuzimetrică (Kirby-Bauer), pe agar Mueller-Hinton, cu discuri de antibiotice Oxoid (Marea Britanie), iar interpretarea testului a fost făcută conform standardelor CLSI (NCCLS) în vigoare la momentul testării. Pentru oxacilină şi vancomicină sensibilitatea tulpinilor a fost testată şi prin detectarea concentraţiei minime inhibitorii (CMI) folosind benzi E-test (bioMérieux, Franţa).

Detectarea genelor *mecA* şi *pvl*. A fost efectuată prin singleplex real-time PCR (RT-PCR) pentru cele 20 tulpini izolate în 2008-2009. Martori pozitivi/negativi au fost *S. aureus* ATCC 25923 (*mecA* absentă, *pvl* prezentă) şi *S. aureus* ATCC 33592 (*mecA* prezentă, *pvl* absentă). Extractele ADN au fost obţinute din cultura în bulion cord-creier a izolatelor clinice şi a martorilor, folosind *GenElute Bacterial Genomic DNA kit* (Sigma Aldrich, Germania). Amplificarea şi detecţia folosind sonde de fluorescenţă s-a făcut cu un aparat Stratagene MX 3005P. Primerii şi sondele utilizate (12) sunt descrise în tabelul I.

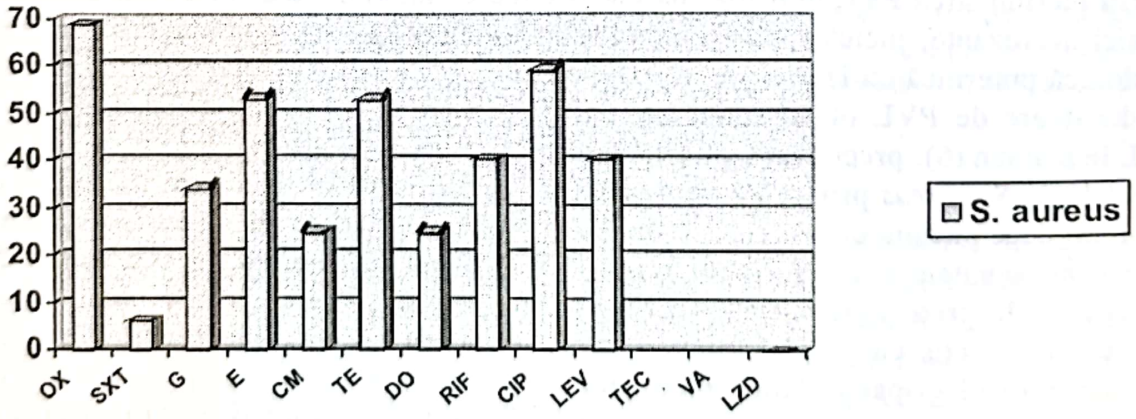
Amestecul de reacţie (20µL) a conţinut: 10 µl 2×*HotStar Taq Master Mix* (Qiagen, SUA), 4 µl amestec de primeri specifici, 0,2 µL sondă de fluorescenţă specifică, 2 µL ADN ţintă şi 3,8 µL apă PCR. Reacţiile au fost efectuate în triplicat, cu următorul profil termic: 7 minute la 95°C, urmate de 40 cicluri de câte 15 secunde la 95°C şi apoi 60 secunde la 60°C.

REZULTATE

Între 1.01.2005 şi 31.12.2009 am izolat 32 tulpini de *S. aureus* de la pacienţi internaţi cu infecţie a tractului respirator inferior în Spitalul Clinic de Boli Infecţioase „Sf. Parascheva" Iaşi, dintre care 22 (68,7%) au fost SARM. 20 dintre tulpinile SARM au fost izolate din infecţii nosocomiale şi 2 din infecţii comunitare.

În figura 1 este prezentată rata rezistenţei la antibiotice a celor 32 tulpini de *S. aureus*. Remarcăm rata înaltă (>50%) de rezistenţă la oxacilină, eritromicină, tetraciclină şi ciprofloxacin. Toate tulpinile rezistente la clindamicină au fost cu rezistenţă inductibilă la acest antibiotic.

Valorile CMI oxacilină au variat între 0,38 µg/mL şi >256 µg/mL, cu CMI(50) = 64 µg/mL şi CMI(90) >256 µg/mL. Pentru cele 20 tulpini izolate între 2008-2009, rezistenţa la oxacilină a fost evaluată şi prin detectarea genei *mecA*. Ea a fost depistată în toate tulpinile cu CMI ≥ 4 µg/mL, stabilind o concordanţă de 100% între cele 2 metode.



OX=oxacilină, SXT=sulfametoxazol&trimetoprim, G=gentamicină, E=eritromicină, CM=clindamicină, TE=tetraciclină, DO=doxiciclină, RIF=rifampicină, CIP=ciprofloxacin, LEV=levofloxacin, TEC=teicoplanină, VA=vancomicină, LZD=linezolid

Fig. 1. Rezistenţa la antibiotice a tulpinilor de *S. aureus* izolate din probe de spută, 2005-2009

Scanned with OKEN Scanner

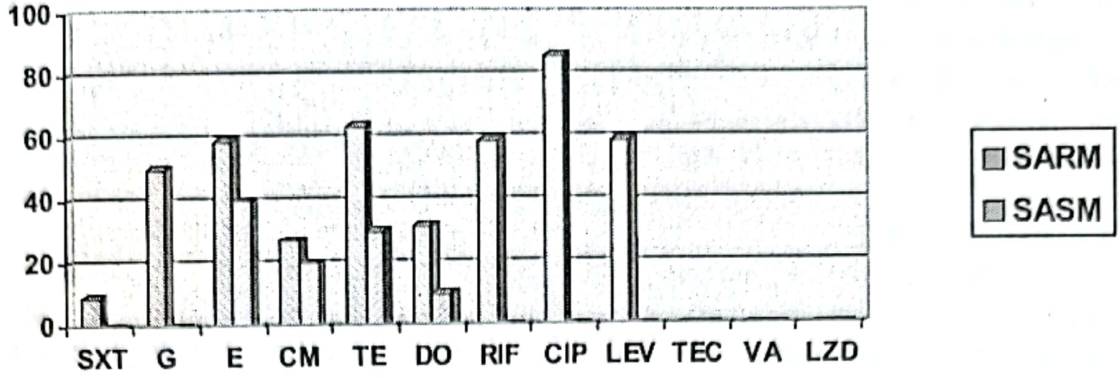


Fig. 2. Rezistenţa la antibiotice a SARM vs. SASM izolate din probe de spută, 2005-2009

Valorile CMI vancomicină au variat între 1-2 μg/mL, cu CMI(50) = 1,5 μg/mL şi CMI(90) = 2 μg/mL.

Remarcăm diferenţe statistic semnificative ($p < 0,05$) între SARM şi SASM privind rata rezistenţei la gentamicină, tetracicline, rifampicină, fluorochinolone (fig. 2).

Am investigat prezenţa genelor *pvl* la cele 20 tulpini *S. aureus* izolate între 2008--2009. Doar una din cele 20 tulpini (5%) a fost producătoare de PVL (fig. 3).

Am remarcat 2 pacienţi între cele 20 cazuri diagnosticate între 2008-2009.

1. Pacienta L.A., 7 ani, fără antecedente patologice sau spitalizări anterioare, care se prezintă în urgenţă cu sindrom meningean apărut la 2 zile după instalarea unui sindrom gripal. Se instituie tratament injectabil cu ampicilină după recoltarea probelor biologice pentru examene microbiologice. Radiografia pulmonară relevă opacităţi diseminate pe ambele arii pulmonare. În sângele periferic s-a obiectivat leucocitoză (11.200/mmc), cu predominenţa PMN, în special elemente imature, cu granulaţii toxice şi trombocitopenie. Din lichidul cefalo-rahidian (LCR), hemocultura şi sputa pacientei se izolează aceeaşi tulpină de *S. aureus*, cu sensibilitate păstrată faţă de toate antibioticele cu excepţia penicilinei; CMI oxacilină

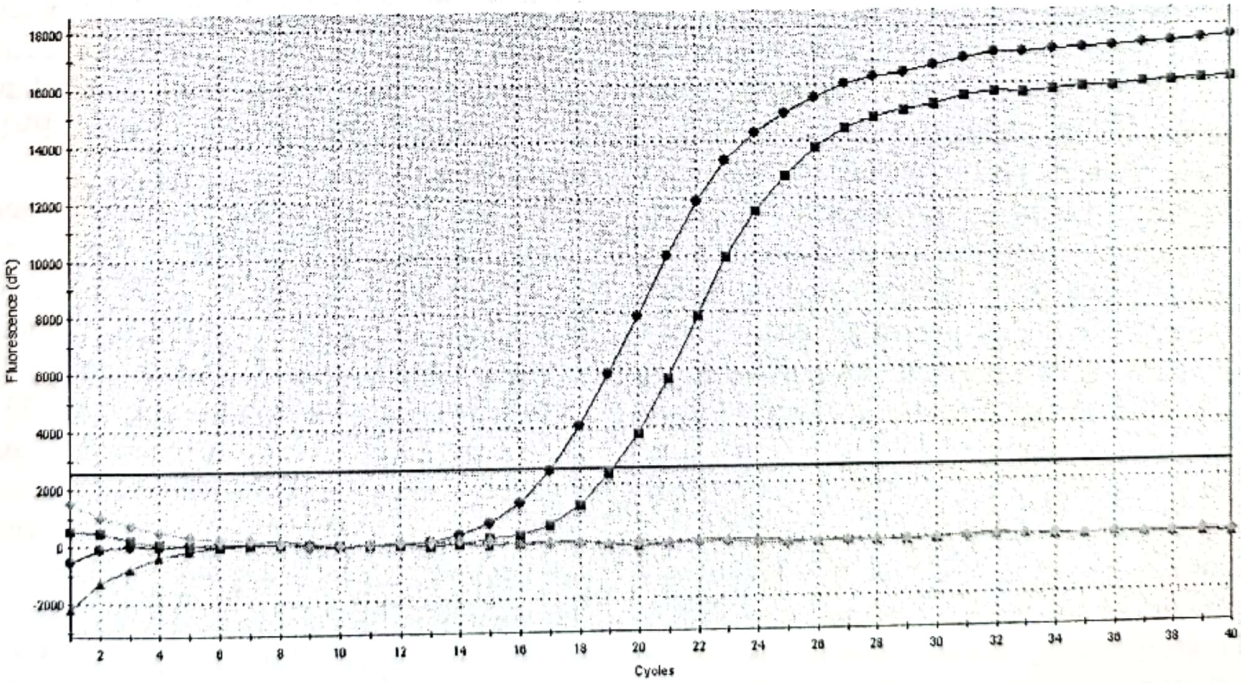


Fig. 3. RT-PCR pentru detectarea genei *pvl* la tulpina 8 (pacient LA), martor pozitiv (*S. aureus* ATCC 25923), martor negativ (*S. aureus* ATCC 33592) şi NTC (*non-template control*)

Scanned with OKEN Scanner

= 0,125 μg/mL, CMI vancomicină = 1 μg/mL. Retrospectiv, tulpina izolată s-a dovedit a fi producătoare de PVL. Starea generală a pacientei s-a deteriorat rapid, aceasta decedând la mai puţin de 24 ore de la internare prin şoc toxico-septic şi coagulare intravasculară diseminată.

2. Pacienta M.M., 76 ani, imundeprimată (leucemie limfatică cronică), se internează în stare gravă, cu febră şi sindrom meningean. Se instituie terapie cu ceftriaxonă şi ciprofloxacin. Din hemoculturi şi LCR se izolează *S. aureus* cu acelaşi antibiotip – tulpina este rezistentă doar la penicilină şi gentamicină; CMI oxacilină = 0,75 μg/mL, CMI vancomicină = 1,5 μg/mL. Evoluţia pacientei este nefavorabilă, necesitând ventilaţie mecanică. După 5 zile, se izolează din aspiratul traheo-bronşic o tulpină de SARM cu rezistenţă multiplă la antibiotice: gentamicină, eritromicină, clindamicină (rezistenţă inductibilă), teraciclină, rifampicină, ciprofloxacin, levofloxacin; CMI oxacilină >256 μg/ml, CMI vancomicina = 1,5 μg/mL. Pacienta decedează prin insuficienţă multiplă de organ în cadrul sepsisului.

DISCUŢII

Comparativ cu pacienţii cu pneumonie comunitară, cei cu pneumonie nosocomială au fost mai în vârstă (60 ani vârsta medie a pacienţilor cu pneumonie nosocomială vs. 28 ani vârsta medie a pacienţilor cu pneumonie comunitară). Rata mortalităţii a fost similară pentru cele 2 categorii de infecţii (mortalitate 27,2% pentru pneumonii nosocomiale şi, respectiv, 22,2%). SARM este mai frecvent izolat de la pacienţi cu pneumonie nosocomială (100%) decât de la cei cu pneumonie comunitară (25%).

Pneumonia comunitară cu tulpini de *S. aureus* PVL-pozitive este o boală severă. De obicei afectează copilul sau adultul tânăr (vârsta medie 15 ani). Infecţiile cu tulpini PVL-pozitive se asociază mai frecvent cu: temperatură peste 39°C, puls peste 140/minut, hemoptizie, apariţia de exsudat pleural în cursul spitalizării. De regulă leucopenia, simptomele pseudogripale sau gripa cu confirmare de laborator şi hemoptizia sunt factori asociaţi cu decesul (13). În cazul descris de noi infecţia a fost letală, a avut o durată scurtă de la instalarea simptomelor până la deces (48 ore), diseminare sistemică (hemoculturi pozitive), localizări secundare meningeene şi pulmonare, leucocitoză moderată cu polinucleoză cu predominanţa elementelor imature şi granulaţii toxice în sângele periferic. Terapia de primo-intenţie instituită în acest caz nu a fost susţinută de antibiograma tulpinii izolate.

Antibioticele care inhibă producerea PVL ar putea fi mai adecvate pentru tratamentul pneumoniei severe necrozante, prin analogie cu utilizarea lor în sindromul şocului toxic streptococic sau stafilococic (14,15, 16). Într-un studiu al lui Dumitrescu et al. (17), examinând capacitatea *S. aureus* de a elibera PVL în prezenţa antibioticelor, nu a fost detectată PVL dacă *S. aureus* a fost incubat în prezenţa unor concentraţii inhibitoare de antibiotic, pe când concentraţii subinhibitorii de oxacilină au crescut nivelul PVL. Clindamicina, linezolidul şi acidul fusidic au fost inhibitorii, iar vancomicina nu a avut aproape niciun efect. Linezolidul este eficient clinic împotriva *S. aureus* PVL-pozitive (18).

Tulpinile de *S. aureus* izolate din pneumonii în studiul nostru se remarcă prin procentul mare de rezistenţă la oxacilină (68,7%), mult peste rata rezistenţei la oxacilină a tulpinilor de *S. aureus* izolate din infecţiile cu alte localizări (45,7%). 33% dintre tulpinile testate au avut CMI oxacilină >256 μg/ml. De asemenea remarcam procentele mari de rezistenţă la gentamicină, tetracicline, rifampicină, fluorochinolone la tulpinile SARM comparativ cu SASM.

Niciuna din tulpinile testate nu a fost rezistentă la glicopeptide sau linezolid, indicând aceste antibiotice ca alternative excelente

Scanned with OKEN Scanner

pentru tratamentul infecţiilor cu SARM.

Cazul de pneumonie nosocomială cu SARM descris de noi se remarcă prin achiziţionarea tulpinii infectante în cursul terapiei intraspitaliceşti pentru sepsis cu SASM. Tulpina nosocomială a fost multiplu-rezistentă.

Vârsta înaintată, sexul masculin, dificultăţi la deglutiţie şi inabilitatea de a ingera medicaţia orală sunt factori de risc semnificativi pentru pneumonia asociată îngrijirilor medicale, produsă cel mai frecvent de *S. aureus*, inclusiv SARM, *Pseudomonas aeruginosa* şi bacili gram-negativi intestinali (19).

Deşi tratamentul standard al pneumoniei cu SARM sunt glicopeptidele, linezolidul este considerat o alternativă în special în pneumonia nosocomială. Comparativ cu glicopeptidele, linezolidul atinge niveluri pulmonare mai ridicate, care se pot corela cu eficacitate sporită în tratamentul pneumoniei nosocomiale. Studiile clinice nu susţin însă superioritatea linezolidului faţă de glicopeptide în tratamentul pneumoniei nosocomiale. Deşi a fost obţinută o eradicare microbiologică mai rapidă prin terapie cu linezolid a pneumoniei produse de SARM în secţii de terapie intensivă, totuşi eficacitatea clinică şi rata supravieţuirii au fost similare cu cele obţinute prin terapia cu teicoplanină. Linezolidul are un risc de două ori mai mare de trombocitopenie şi efecte secundare gastrointestinale. Vancomicina şi teicoplanina nu sunt asociate cu un risc mai mare de disfuncţie renală decât linezolidul (20).

CONCLUZII

Tulpinile de *S. aureus* izolate din pneumonii în studiul nostru se remarcă prin procentul mare de rezistenţă la oxacilină (68,7%), mai mare decât procentul SARM izolate din infecţiile cu alte localizări (45,7%).

Pneumonia nosocomială cu *S. aureus* apare mai frecvent la bătrâni, iar pneumonia comunitară cu *S. aureus* producător de PVL apare mai frecvent la tineri anterior sănătoşi.

Glicopeptidele şi linezolidul sunt opţiunile terapeutice indicate în cazul pneumoniei stafilococice, atât cu SARM, cât şi cu *S. aureus* PVL pozitiv.

MULŢUMIRI

Cercetările descrise în acest studiu au fost posibile cu finanţare CNCSIS –UEFISCSU, prin proiectul PNII – IDEI cod ID_1586/2008.

BIBLIOGRAFIE

1. Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci : molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microb Rev* 1997 ; 10 : 781-791.
2. Cataldo MA, Taglietti F, Petrosillo N. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : a community health threat. *Postgrad Med.* 2010 ; 122 (6) : 16-23.
3. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes : worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003 ; 9 : 978-984.
4. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002 ; 359 : 753-759.
5. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 1128-1132.
6. Genestier AL, Michallet MC, Prevost G et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. *J Clin Investig* 2005 ; 115 : 3117-3127.

Scanned with OKEN Scanner

7. Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S et al. *Staphylococcus aureus* Panton Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science* 2007; 315: 1130-1133.
8. Vardakas KZ, Mattaiou DK, Falagas ME. Comparison of community-acquired pneumonia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* producing the Panton--Valentine leukocidin. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13 (12): 1476-1485.
9. Pujol M, Corbella X, Peña C et al. Clinical and epidemiological findings in mechanically-ventilated patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17 (9): 622-628.
10. Athanassa Z, Siempos II, Falagas ME. Impact of methicillin resistance on mortality in *Staphylococcus aureus* VAP: a systematic review. *Eur Respir J* 2008; 31 (3): 625-632.
11. Shurland S, Zhan M, Bradham DD, Roghmann MC. Comparison of mortality risk associated with bacteremia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28 (3): 273-279.
12. McDonald RR, Antonishyn NA, Hansen T et al. Development of a triplex real-time PCR assay for detection of Panton-Valentine Leukocidin toxin genes in clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 6147–6149.
13. Li HT, Zhang TT, Huang J, Zhou YQ, Zhu JX, Wu BQ. Factors associated with the outcome of life-threatening necrotizing pneumonia due to community-acquired *Staphylococcus aureus* in adult and adolescent patients. *Respiration* 2010 şEpub ahead of printţ.
14. Gemmell CG, Ford CW. Virulence factor expression by gram-positive cocci exposed to subinhibitory concentrations of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 665-672.
15. Schlievert PM, Kelly JA. Clindamycin-induced suppression of toxic-shock syndrome-associated exotoxin production. *J Infect Dis* 1984; 149: 471.
16. Sriskandan S, McKee A, Hall L, Cohen J. Comparative effects of clindamycin and ampicillin on superantigenic activity of *Streptococcus pyogenes*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 275-277.
17. Dumitrescu O, Boisset S, Badiou C et al. Effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* producing Panton-Valentine leukocidin. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51 (4): 1515–1519.
18. Yanagiharaab K, Kiharac R, Arakia N et al. Efficacy of linezolid against Panton–Valentine leukocidin (PVL)-positive meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a mouse model of haematogenous pulmonary infection. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34 (5): 477-481.
19. El-Solh AA, Niederman MS, Drinka P. Nursing home-acquired pneumonia: a review of risk factors and therapeutic approaches. *Curr Med Res Opin* 2010; 26 (12): 2707-2714.
20. Taşbakan MS, Korkamaz Ekren P, Pullukçu H et al. Comparison of teicoplanin and linezolid therapies in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia acquired from respiratory intensive care unit. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44 (3): 357-366.

Scanned with OKEN Scanner

DETERMINĂRI CANTITATIVE, PRIN E-TEST, PENTRU EVALUAREA REZISTENŢEI *NEISSERIA GONORRHOEAE*

Silvia Filipiuc[1], Luminiţa Smaranda Iancu[2]
1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Direcţia de Sănătate Publică Suceava
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Disciplina de Microbiologie

E-TEST QUANTITATIVE DETERMINATION FOR EVALUATING *NEISSERIA GONORRHOEAE* RESISTANCE (Abstract): Thanks of underreported and of difficulties of isolation, antibiotic susceptibility profile of *N. gonorrhoeae* strains circulating is not sufficiently known in our country as well in the Suceava county. In addition, WHO' experts recommended the establishment of MIC (minimum inhibitory concentration) values using E-test strips, completing the database at the European level. **Aim**: To determine the type of resistance of *N. gonorrhoeae* strains by E-test in patients with gonorrhoea in Suceava county, in the 2009 -2010 period. **Material and method**: We tested the sensitivity of 32 strains of *N. gonorrhoeae* isolated using classical algorithm and E-test strips according with CLSI 2008 *(Clinical and Laboratory Standard Institute)* standard. We tested the sensitivity for penicillin, amoxicillin, augmentin, clarytromycin, tetracycline, ceftriaxone, ciprofloxacin, and spectinomycin. Production of β-lactamases was performed using API-NH test (*Neisseria-Haemophylus-Biomerieux*). **Results**: 96.9% strains were sensitive for ceftriaxone and spectinomycin, each 10 strains (31.2%) were resistat for penicillin and tetracycline, 34.5% strains were sensitive for amoxicillin, 37.5% sensitive for ciprofloxacin, and 13/32 strains (40.6%) were sensitive for augmentine. 7 strains were ß–lactamases positive and sensitive to all antibiotics, excepting penicillin and tetracyclin. Our results, especially the low rate of sensitivity for penicillin and tetracycline (68.8%) were similar with other from Asia, America or Africa, including Iaşi region. **Conclusion**: Our results demonstrated for first time in the studied aria, using E-test strips, the level of resistance of *N. gonorrhoeae* offering useful informations for clinicians in order to treat the patients with ceftrixone and spectinomycine as empirical treatment, and for other antibiotics, according with antibiogram results. **Key words**: *NEISSERIA GONORRHOEAE*, E-TEST, MIC, SENSITIVITY, RESISTANCE

În prezent, în România, nu se cunosc morbiditatea, incidenţa, prevalenţa sau spectrul de sensibilitate la antibiotice şi circulaţia tulpinilor rezistente de *Neisseria gonorrhoeae*. În general, incidenţa gonoreei este subraportată în România, inclusiv în judeţul Suceava, în principal prin lipsa de adresabilitate a pacienţilor care preferă anonimatul sau/şi tratarea infecţiilor cu transmitere sexuală prin eludarea sistemului de supraveghere al bolilor transmisibile. Datorită subraportării şi dificultăţilor de izolare binecunoscute, profilul de sensibilitate la antibiotice al tulpinilor circulante de *N. gonorrhoeae* nu este suficient de bine cunoscut. În plus, majoritatea autorilor recomandă stabilirea CMI, prin utilizarea benzilor E-test, în vederea completării bazei de date la nivel european (1,2).

Studiul a avut ca **obiectiv** stabilirea tipu-

Scanned with OKEN Scanner

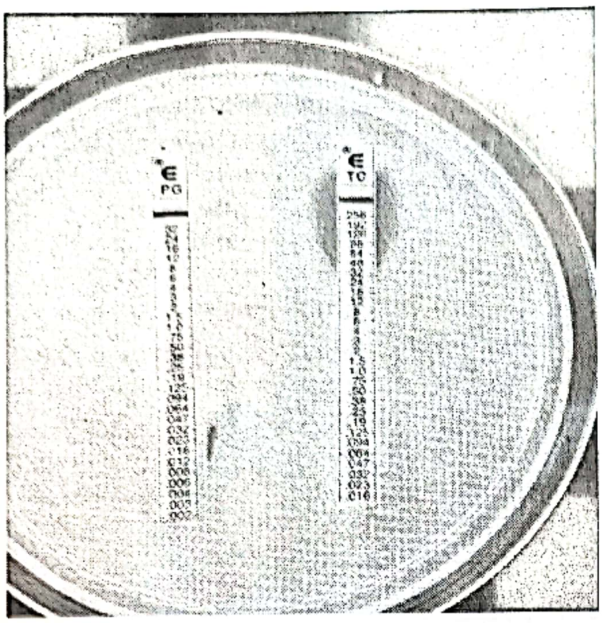


Fig. 1. E-test pe mediu GC agar bază completat cu 1% IsoVitaleX, fără hemoglobină pentru penicilină şi tetraciclină

lui de rezistenţă a tulpinilor de *N. gonorrhoeae*, prin E-test, la bolnavi cu gonoree din judeţul Suceava, în perioada 2009-2010.

MATERIAL ŞI METODE

În vederea selectării tulpinilor incluse în studiu, prelevarea, transportul şi conservarea probelor până la prelucrare s-au realizat ţinând cont de sensibilitatea gonococului la factorii de mediu; tampoanele utilizate pentru recoltarea secreţiilor endo-cervicale, la femei şi a secreţiei matinale, la bărbaţi au fost însămânţate pe medii preîncălzite la 37°C, cu pH de 7,2-7,8. Am realizat frotiuri colorate Gram şi cu albastru de metilen care au fost examinate la microscopul cu obiectiv cu imersie pentru 32 probe (de la 6 femei şi 26 bărbaţi) recoltate în perioada octombrie 2009-august 2010. Am însămânţat produsele patologice pe medii nutritive (GC bază + 1% hemoglobină + 1% supliment nutritiv IsoVtalex, VITOX cu supliment selectiv VCN), plăcile fiind incubate în atmosferă de 5% CO_2 pentru 24-72 h la 37°C, 70% umiditate. Identificarea s-a realizat conform algoritmului clasic, cu truse comerciale API-NH (*Neisseria-Haemophylus - Biomerieux*), care au posibilitatea detectării concomitente şi a producerii de ß-lactamază. După identificare, tulpinile au fost stocate prin congelare la -25°C în bulion tripticază soia şi 20% glicerol (3). Am determinat valorile concentraţiilor minime inhibitorii (CMI) prin metoda E-test, tehnică recomandată de O.M.S; suspensia utilizată a fost standardizată din cultura obţinută după 18 h cu etalonul 0,5 McFarland. Benzile E-test utilizate au fost: penicilină (CMI: 0,002-32 μg/mL), amoxicilină (CMI: 0,016-256 μg/mL), augmentin (CMI: 0.016-256 μg/mL) claritromicină (CMI: 0,016-256 μg/mL), tetraciclină (CMI μg/mL: 0,016-256), ceftriaxonă (CMI μg/mL: 0,002-32), ciprofloxacină (CMI μg/mL: 0,002-32), respectiv spectinomicină (CMI μg/mL: 0,064-1024); am repartizat câte două benzi pe fiecare placă (ex. penicilină- tetraciclină; fig. 1).

Pentru stabilirea rezultatelor am utilizat criteriile de interpretare şi control, conform CLSI (*Clincal and Laboratory Standard Institute*) 2008 (tab. I) (4). Pentru asigurarea calităţii am utilizat tulpinile de referinţă de *N. gonorrhoeae* ATCC 49226, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 şi *Proteus mirabilis* ATCC 43071 pentru verificarea calităţii nutritive a mediilor de cultură şi a rezultatelor antibiogramei; prelucrarea datelor, pentru cazurile de gonoree depistate şi confirmate s-a realizat utilizând programele *EpIData* şi *EpiInfo*.

REZULTATE

Am izolat 32 tulpini de *N. gonorrhoeae* de la 26 bărbaţi (81%) şi 6 femei (19%), respectiv de la cazuri suspecte de gonoree, pe baza definiţiei de caz (clinic şi epidemio-logic); 5 cazuri au fost confirmate numai prin frotiu.

Valorile CMI pentru penicilină, ampicilină, augmentin, tetraciclină, claritromicină, ceftriaxonă, ciprofloxacin, au fost transformate în procente (rate) de rezistenţă (tab.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

Valorile CMI, conform CLSI 2008 (4)

Antibiotic	Tulpină sensibilă CMI (μg/mL)	Tulpină intermediar sensibilă CMI (μg/mL)	Tulpină rezistentă CMI (μg/mL)
Penicilină	0,06	0,12-1	> 2
Ceftriaxonă	0,25	Nu există limite	Nu există limite
Ciprofloxacin	0,06	0,12-05	> 1
Spectinomicină	32	64	128
Tetraciclina	0,25	0,5-1	2-32

II) (3). În vederea exprimării rezultatelor obţinute este necesar să precizăm următoarele: producerea de penicinilază de către *N. gonorrhoeae* (PPNG - *Penicilinase Producing Ng*) este specifică tulpinilor β-lactamază pozitive; rezistenţa cromosomală a *N. gonorrhoeae* (CMRNG – *Chromosomal Resistence Ng*) se defineşte pentru tulpinile care au CMI > 2 μg/mL şi sunt â-lactamază negative, iar CMI pentru tetraciclină este cuprinsă între 2-8 μg/mL; rezistenţa la tetraciclină a *N. gonorrhoeae* (TRNG – *Tetracicline Resistante Ng*) se defineşte astfel: tulpinile au CMI > 16 μg/mL şi sunt β-lactamază negative (tab. I).

N. gonorrhoeae cu rezistenţa cromosomală la tetraciclină (*tetR*) are CMI pentru tetraciclină cuprinsă între 2-8 μg/mL şi CMI a penicilinei < 1 μg/mL; rezistenţa la quinolone a *N. gonorrhoeae* (QRNG-*Quinolone Resistante Ng*) se defineşte pentru tulpinile care au CMI pentru ciprofloxacin > 1μg/mL; în ceea ce priveşte ceftriaxona, valoarea CMI > 0,125μg/mL defineşte rezis-

TABELUL II

Rezultatele testării cu benzi E-test pentru tulpini de *Neisseria gonorrhoeae* izolate în perioada 2009-2010

Antibiotic	Rezistent % (pozitiv/total)	Intermediar % (pozitiv/total)	Sensibil % (pozitiv/total)
Ceftriaxona	**0 (0/32)**	**3,1 (1/32)**	**96,9 (31/32)**
Penicilina	**53,1 (17/32)**	**15,6 (5/32)**	31,2 (10/32)
Tetraciclina	**59,4 (19/32)**	**9,4 (3/32)**	31,2 (10/32)
Amoxicilina	**43,7 (14/32)**	**21,9 (7/32)**	34,4 (11/32)
Augmentin	**40,6 (13/32)**	**18,8 (6/32)**	40,6 (13/32)
Claritromicina	**34,4 (11/32)**	**40,6 (13/32)**	**25 (8/32)**
Ciprofloxacina	**34,4 (11/32)**	**28,1 (9/32)**	37,5 (12/32)
Spectinomicină	**0 (0/32)**	**3,1 (1/32)**	96,9 (31/32)

* Criterii de interpretare conform CLSI 2008 (4)

TABELUL III

Valorile CMI 50 şi CMI 90 şi limitele CMI de sensibilitate pentru antibioticele testate prin E-test la 32 izolate de *Neisseria gonorrhoeae*

Antibiotic	CMI (μg/mL) Limite	CMI (μg/mL) 50%	CMI (μg/mL) 90%
Ceftriaxona	**0,02-0,25**	**0,08**	0,25
Penicilina	**0,03-16**	**0,03**	16
Tetraciclina	**0,25-4**	**2**	32
Amoxicilina	**0,04-16**	**0,25**	16
Augmentin	**0,02-32**	**0,25**	8
Claritromicina	**0,016-12**	**0,38**	12
Ciprofloxacina	**0,02-32**	**0,06**	32
Spectinomicină	**0,064-64**	8	64

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL IV

Rata de rezistență la antibiotice și gradele de comparație cu alte state Europene, Japonia și Australia pentru tulpini de *Neisseria gonorrhoeae* testate prin metoda E-test* (7-11)

	Ceftriaxona %	QRNG %	CMRNG %	PPNG %	TRNG %	Tet R %
Austria	0	53,1	3,1	**15,6**	1	46,9
Belgia	0	46,9	10,9	4,7	**12,5**	35,9
Danemarca	0	46	11,2	1	5,1	43,9
Anglia	0	12	8	1	6	20
Franța	0	**32,7**	10.9	**15**	6,7	57,4
Grecia	0	7,6	3,8	8,9	6,3	40,5
Italia	4,8	**33,3**	9,5	9,5	0	42,9
Olanda	0	16	0	8,6	8,6	33,3
Portugalia	0	17,6	0	**11,8**	35,3	**35,3**
Scoția	0	30,3	**17,2**	7,1	1	25,3
Spania	0	15,2	2,2	6,5	6,5	43,5
Suedia	1	48	7,3	9,6	8,3	**40,6**
Japonia	30,3	78,3	59,3	1	2,2	68,8
Australia	-	**38**	**34**	-	**12**	-
România (jud.Succava)	0	**34,4**	**25**	**21,8**	**12,5**	**37,5**

* Rezistenta înaltă a fost corelată cu rezistența mediată plasmidic iar rezistența moderată/intermediară a fost corelată cu rezistența mediată cromosomal. Criteriile utilizate sunt cele ale CLSI (6)

tența pentru tulpinile de *N. gonorrhoeae*, iar rezistența la spectinomicină este definită pentru tulpinile care au CMI > 128 μg/mL (5).

Rezultatele testării prin utilizarea benzilor E-test, pentru cele 32 de tulpini de gonococ studiate sunt prezentate în tabelul II, iar criteriile de interpretare, conform CLSI 2008 sunt redate în tabelul III.

Dintre tulpinile studiate, șapte au fost β-lactamază pozitiv. Un număr de 17 tulpini au fost rezistente la penicilină (17/32), iar 19 dintre ele, la tetraciclină (19/32) (tab. II). La testarea sensibilității pentru penicilină, 7 tulpini (21,8%) au avut rezistență de nivel înalt, corelată cu rezistența plasmidică PPNG, iar 8 tulpini (25%) au fost definite CMRNG, deoarece mecanismul rezistență a fost mediat cromosomal (CMI >1 μg/mL) (tab. IV).

19 tulpini au fost rezistente la tetraciclină (tab. II): 11 tulpini (37,5%) au avut rezistență înaltă, mediată cromosomal *tetR* (CMI >8 μg/mL), iar 4 tulpini (12,5%) au fost TRNG (CMI>16 μg/mL), cu rezistență mediată plasmidic (CMI >1 μg/mL) (tab. IV). CMI 90 cu valoarea 32 μg/mL a indicat o rezistență de nivel înalt (tab. III).

TABELUL V

Valorile CMI 50 și CMI 90 și limitele CMI* de sensibilitate la antibioticele testate pentru *Neisseria gonorrhoeae* în Europa de Vest (12)

	CMI (μg/mL)	CMI (μg/mL	CMI (μg/mL
Antibiotic	**Limite**	**50%**	**90%**
Ceftriaxona	0,02-0,25	0,002	0,015
Penicilina	0,03-3,4	0,125	1
Tetraciclina	0,25-4	2	32
Ciprofloxacina	0,02-4	0,015	32
Spectinomiciina	0,064-64	8	64

*Criterii de interpretare conform CLSI (2008)

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce priveşte rezultatele testării pentru ciprofloxacin: 11 tulpini (34,4%) au fost rezistente (tab. II), fiind QRNG (CMI > 1 μg/mL) (tab. IV), iar 9 tulpini (28,1%) au prezentat o reducere a sensibilităţii la ciprofloxacin. CMI 90 cu valoarea 32 μg/mL a indicat o rezistenţă de nivel înalt, iar pentru CMI 50 am obţinut valoarea de 0,06 μg/mL (tab. III). O singură tulpină (3,1%) a prezentat o reducere a sensibilităţii la testarea pentru ceftriaxonă (tab. II). Deoarece concentraţia care defineşte reducerea sensibilităţii este o valoare CMI > 0,125 μg/mL (tab. I), nicio tulpină nu a fost rezistentă la ceftriaxonă. Rezultate similare s-au obţinut pentru spectinomicină: o singură tulpină (3,1%) a prezentat reducerea a sensibilităţii (tab. II). Nu am izolat nicio tulpină rezistentă la spectinomicină (respectiv cu CMI > 128 μg/mL). CMI 90 cu valoarea 64 μg/mL, indică o rezistenţă de nivel înalt, ceea ce corespunde unui CMI 50 de 8 μg/mL (tab. III).

DISCUŢII

Multirezistenţa a fost definită pentru următoarele asocieri: QRNG - PPNG; QRNG - TRNG; QRNG, PPNG şi TRNG. În timp ce pentru penicilină, tetraciclină, ceftriaxonă şi ciprofloxacin sunt criterii clare în ghidul pentru interpretarea sensibilităţii (4,6), pentru amoxicilină, augmentin şi claritromicină acestea nu sunt bine definite. Toate cele 7 tulpini ß-lactamază pozitive au fost rezistente la penicilină; producerea de β-lactamază nu a fost corelată cu reducerea sensibilităţii la alte antibiotice, exceptând tetraciclina.

Un număr mare de tulpini (20/32), respectiv 62,5%, au prezentat o reducere a sensibilităţii la ciprofloxacin. Scăderea sensibilităţii la antibiotice, în special pentru penicilină şi tetraciclină (68,7%) este comparabilă cu scăderea sensibilităţii tulpinilor raportată în Asia (74,3% pentru penicilină şi 98,4%, pentru tetraciclină); America (90% la penicilină şi 100% la tetraciclină); Africa (100% la penicilină şi 91,7% la tetraciclină) (7); Rusia (76% la penicilină şi 92% la tetraciclină) (8, 9, 10). Pentru zona de NE a ţării, în Iaşi, studii recente au determinat că 100% dintre tulpini sunt rezistente la penicilină şi 92,6%, la tetraciclină (11).

CMI 50 pentru penicilină a fost de 0,03 μg/mL, iar CMI 90, 16 μg/mL; valorile CMI 90 pentru tetraciclină (32 μg/mL), respectiv CMI 50 (2 μg/mL) sunt comparabile cu ţările din vestul Europei (tab. V); reamintim că CMI 50 şi CMI 90 (tab. III) sunt concentraţiile care inhibă 50%, respectiv 90% dintre tulpinile testate (concentraţia cea mai mică de antibiotic inhibitorie pentru un anumit procent din tulpinile testate).

Determinarea CMI este o necesitate practică, deoarece permite nu numai decizii terapeutice mai subtile, ci facilitează analiză epidemiologică a rezistenţei la agenţii antimicrobieni. Aceste valori permit orientarea rapidă către cel mai indicat medicament şi alegerea antibioticoterapiei de primă intenţie.

CONCLUZII

În zona noastră penicilina, tetraciclina, ciprofloxacina, claritromicina, amoxicilina şi augmentinul, nu pot fi folosite în tratamentul gonoreei, decât după rezultatul testării la antibiotice.

Continuarea la nivel regional şi naţional a supravegherii sensibilităţii la antibiotice este crucială în detecttaea emergenţei noilor fenotipuri de rezistenţă, dublată de monitorizarea variaţiei *pattern*-urilor de sensibilitate, în vederea adaptării schemelor terapeutice.

Evoluţia sensibilităţii la cefalosporine trebuie monitorizată obligatoriu, fiind singura clasă de antibiotice disponibilă în momentul de faţă pentru terapia sindromică în uretrita gonococică, pentru surprinderea apariţiei tulpinilor rezistente.

În continuare sunt necesare studii microbiologice extinse, inclusiv prin utilizarea markerilor de epidemiologie moleculară, pentru stabilirea mecanismelor de rezistenţa şi a modului lor de transmitere.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Workowski KA, Berman SM, Douglas JM Jr. Emerging antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: urgent need to strengthen prevention strategies. *Ann Intern Med* 2008; 148: 606-613.
2. Deguchi T, Yasuda M. Lack of nationwide surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Japan. *Ann Intern Med* 2008; 149: 363-364.
3. Buiuc D, Neguţ M. *Tratat de microbiologie clinică*. Bucureşti: Ed. Medicală, 2008, 629-638.
4. *** National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing: Eighteenth Informational Supplement M2—A9 and M7-A7*. NCCLS 2008, Villanova, PA.
5. Martin IMC, Hoffman S, Ison CA. European surveillance of sexually transmitted infections (ESSTI): the first combined antimicrobial susceptibility data for *Neisseria gonorrhoeae* in Western Europe. *J Antimicrobial Chemother* 2006; 58: 587–593.
6. Jones RJ, Gavan TL, Thornsberry C et al. Standardization of disk diffusion and agar dilution susceptibility tests for *Neisseria gonorrhoeae*: interpretative criteria and quality control guidelines for ceftriaxone, penicillin, spectinomycin, and tetracycline. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 2758-2766.
7. Berglund T, Unemo P, OLcen P, Giesecke J, Freulund H. One year of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Sweden: prevalence study of antibiotic susceptibility shows relation to the geographic area of exposure. *Int J STD AIDS* 2002; 13: 109-114.
8. Kubanova A, Frigo N, Kubanov A et al. National surveillance of antimicrobial susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* in 2005-2006 and recommendations of first-line antimicrobial drugs for gonorrhoea treatment in Rusia. *Sex Transm Infect* 2008; 84: 285-289.
9. Vorobieva V, Firsova N, Ababkova T et al. Antibiotic susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Arkhangelsk, Rusia. *Sex Transm Infect* 2007; 83: 133-113.
10. Berron S, Vazquez JA, Gimenez MJ, de la Fuente L, Aguilar L. In vitro susceptibilies of 400 Spanish isolates of *Neisseria gonorrhoeaei* to gemifloxacin and 11 other antimicrobial agents. *Antimicrobial Agents Chemother* 2000; 44 (9): 2543-2544.
11. Bădescu A, Petrescu Z, Enache A, Buiuc D. Rezistenta la antibiotice a *Neisseria gonorrhoeaei* în zona Moldovei. *Rev Med Chir Med Soc Med Nat* 2007; 111 (2): 512-515.
12. Martin IMC, Hoffman S, Ison CA. European surveillance of sexually transmitted infections (ESSTI): the first combined antimicrobial susceptibility data for *Neisseria gonorrhoeae* in Western Europe. *J Antimicrobial Chemother* 2006; 58: 587–593.

NOUTĂŢI

UROLITIAZA PEDIATRICĂ: ÎNGRIJIIREA CHIRURGICALĂ CURENTĂ

Copiii reprezintă 1% din totalul pacienţilor cu urolitiază dar 100% din aceşti copii sunt consideraţi cu risc înalt de recidivă a formării de calculi astfel ncăt este crucial pentru ei sa primească o terapie care îi va feri de formarea de calculi în viitor. În plus, este necesară o supraveghere metabolică pentru a asigura p prevenţie sau o întârziere a recurenţelor. Cea mai adecvată terapie depinde de localizare, mărime, şi compoziţia calculilor, precum şi de anatomia tractului urinar, În centrele specializate ste accesibil întregul arsenal delitotripsie prin undă de şoc extracorporeală (ESWL), ureterorenoscopie (URS) şi nefrolitotomie percutană (PCNL); toate au la copil aceeaşi eficacitate şi siguranţă ca şi la adult (Straub M, Gschwend J, Zorn C, Pediatric urolithiasis: the current surgical management, *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1239-1244).

Mihaela Munteanu

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL ORTODONTIC PREPROTETIC – UN MODEL DE INTERDISCIPLINARITATE ÎN MEDICINA DENTARĂ

Oana Alexandra Eftene[1], Dana Catrinel Ispas[2], Anca Nicoleta Temelcea[1], R.P. Stanciu[1], Ileana Graţiela Simion[1], D. Stanciu[1]

Universitatea de Medicină şi Farmacie "C. Davila" Bucureşti

Facultatea de Medicină Dentară

1. Clinica de Ortodonţie şi Ortopedie Dento-facială

2. Clinica de Implantologie Orală

PREPROSTHETIC ORTHODONTIC TREATMENT (Abstract): If, not long time ago, the simple prosthetic rehabilitation of an edentulous patient – with or without additional maxillary teeth abnormalities – was the only therapeutic solution, presently, the pre-prosthetic orthodontic treatment enabling the dental restoration treatment meets the basic requirements of any dental treatment, i.e. the (re)set-up of the morphological and functional integrity and the functions of jaws, with minimum biological sacrifice. **Key words**: MAXILLARY TEETH ABNORMALITY, PRE-PROSTHETIC ORTHODONTIC TREATMENT

Tratamentul ortodontic preprotetic a intrat în arsenalul terapeutic al medicului dentist din necesitatea de a răspunde cerinţelor tot mai elevate ale pacientului, din ce în ce mai informat, care se prezintă în clinică pentru tratament de specialitate.

Argumentele care vin în sprijinul acestui tip de tratament sunt de natură:

Fig. 1. Solicitarea nefiziologică a molarului doi inferior a determinat transformarea pungii parodontale false într-o pungă parodontală adevărată, care ar fi putut periclita, în lipsa unei intervenţii energice, poziţia dintelui pe arcadă (colecţia Prof. Dr. Dragoş Stanciu)

Biomecanică: odată modificată poziţia corectă de implantare a dinţilor, forţele masticatorii nu mai pot acţiona în axul lung al acestora, ceea ce determină apariţia de forţe parazite, care produc, mai lent sau mai accelerat, afectarea parodonţiului de susţinere (fig. 1), cu efecte pe termen lung asupra „persistenţei" dintelui pe arcadă;

Biologică: există situaţii, şi nu puţine, când printr-un tratament ortodontic bine condus, şi în situaţia când diagnosticul a fost pus corect (ceea ce a dus la selecţia riguroasă a cazului!), spaţiul edentat se închide complet sau aproape complet, fără a mai fi necesară protezarea ulterioară (fig. 2 a şi b);

Estetică: protezarea, de exemplu a pacienţilor cu anomalii de Clasa a II-a, diviziunea 2, fără redresarea prealabilă măcar a poziţiei patognomonice a incisivilor laterali, nu poate oferi rezultate satisfăcătoare din punct de vedere estetic nici pentru cei mai „nepretenţioşi" pacienţi (fig. 3);

Profilactică: dispozitivele ortodontice permit refacerea punctelor de contact inter-

Scanned with OKEN Scanner

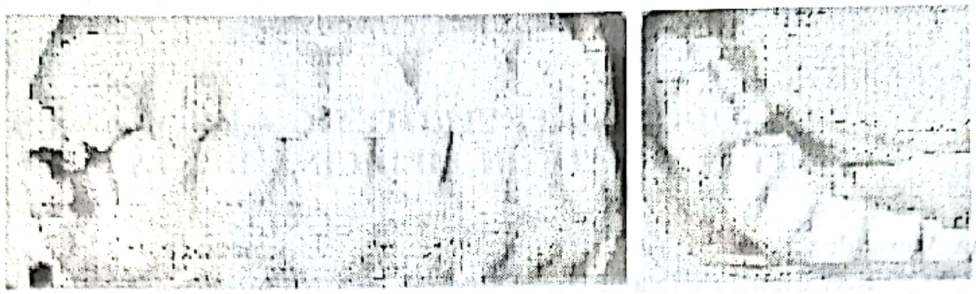


Fig. 2. Edentaţia molarului de şase ani (a) a fost rezolvată prin mijloace ortodontice, care au determinat închiderea aproape completă a breşei (b) (colecţia Prof. Dr. Dragoş Stanciu, Dr. Ileana Simion)

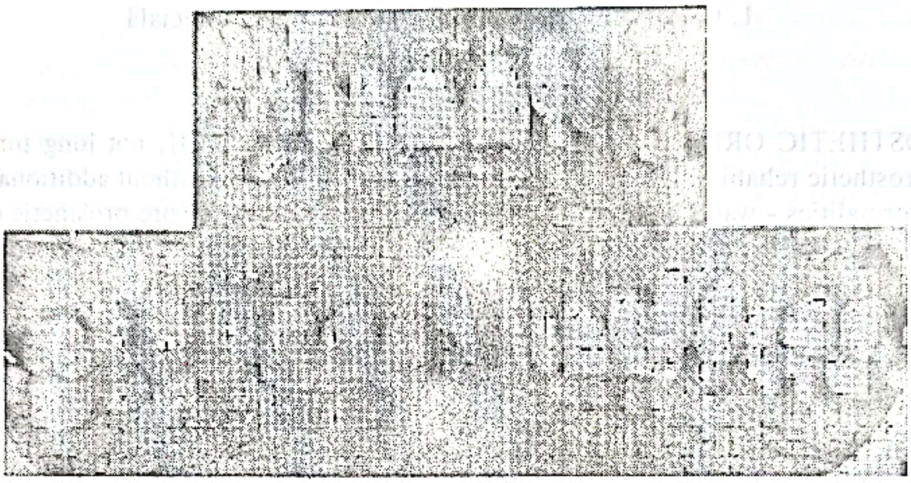


Fig. 3. Rezolvarea protetică a edentaţiilor acestei paciente care prezintă o anomalie de Clasa a II-a, diviziunea 2, înainte de rezolvarea ortodontică a anomaliei de bază s-a soldat cu rezultate estetice cel puţin necorespunzătoare, care agravează deficitul fizionomic iniţial al malocluziei (colecţia Prof. Dr. Dragoş Stanciu)

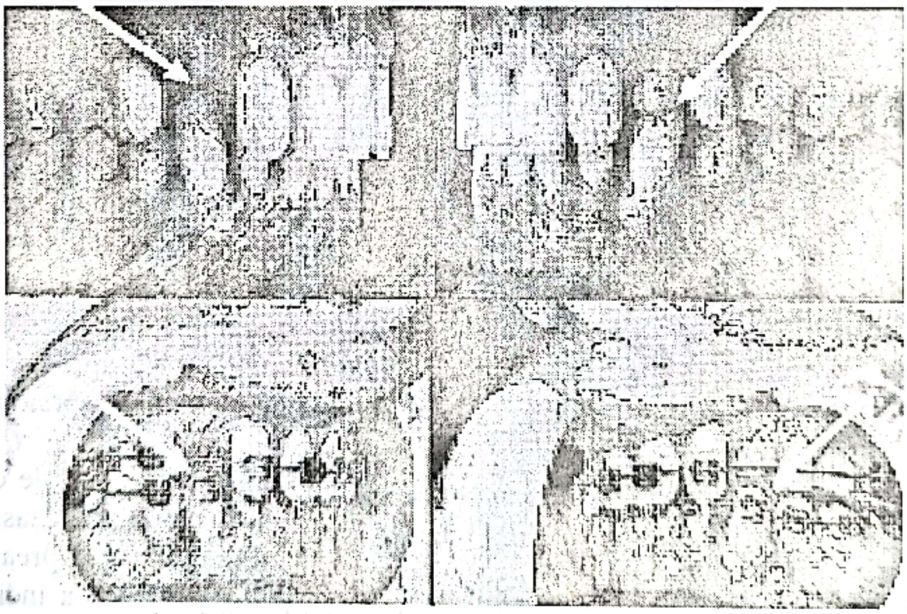


Fig. 4. Redresarea ortodontică a caninilor inferiori a permis protezarea corespunzătoare a zonelor edentate de la maxilar (colecţia Prof. Dr. Dragoş Stanciu, Dr. Ileana Simion)

dentare, cu implicaţii asupra stării de sănătate parodontală;

Ocluzală: stabilirea / restabilirea unui ghidaj normal, graţie unui tratament ortodontic corespunzător, asigură garanţia unor rezultate protetice foarte bune pe termen lung; mai mult decât atât, în situaţia unei ocluzii „prăbuşite", tratamentul ortodontic

Scanned with OKEN Scanner

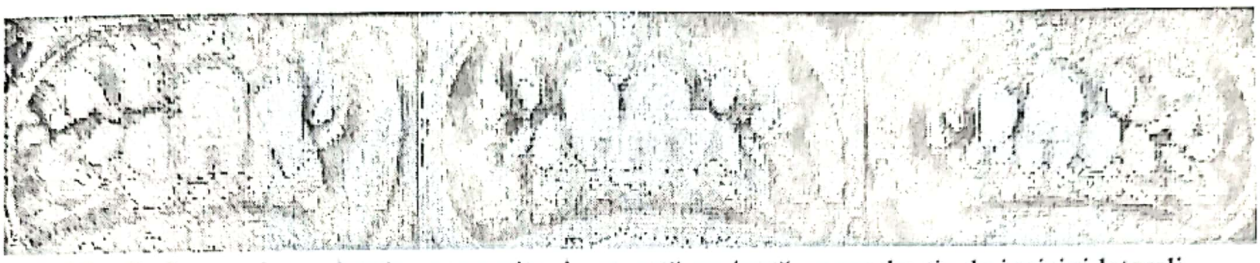


Fig. 5. Aparatul ortodontic va permite, la această pacientă cu anodonţie de incisivi laterali, alunecarea cât mai distal a breşelor edentate, evitându-se astfel protezarea zonelor frontale, cu toate inconvenientele acesteia (colecţia Prof. Dr. Dragoş Stanciu)

este singurul care poate asigura spaţiul necesar inserţiei lucrărilor protetice, în plan vertical – fără modificarea dimensiunii verticale de ocluzie dincolo de limitele fiziologice ale ATM (fig. 4).

Obiectivele tratamentului ortodontic preprotetic, schematic, sunt reprezentate de:

- repoziţionarea dinţilor stâlpi şi paralelizarea acestora;
- distribuţia mai bună a dinţilor pe arcade, cu mărirea sau micşorarea breşelor edentate în vederea unei eventuale restaurări protetice ulterioare (fig. 5);
- repoziţionare radiculară corespunzătoare.

Tehnicile de tratament ortodontic preprotetic folosesc în majoritatea cazurilor aparatură fixă poliagregată, bazată pe conceptul Edgewise Standard Tweed Merrifield.

Etapele de tratament au fiecare obiective distincte, iar aceste obiective sunt aliniate scopului final al tratamentului, fie că este vorba de închiderea completă a spaţiului, şi atunci nu mai este nevoie de protezare ulterioară, fie că este vorba de redistribuirea spaţiului, în vederea unei refaceri protetice cu minim de sacrificiu biologic.

Aparatele şi forţele extraorale sunt utilizate mai ales pentru suplimentarea ancorajului, atunci când mijloacele de tip intraoral nu sunt suficiente pentru a asigura deplasările dentare dorite, pe de o parte, iar pe de altă parte, acestea pot exercita şi acţiuni ortodontice precum corectarea poziţiei molarilor primi superiori, ingresiunea sau egresiunea molarilor, distalizări dentare, modificarea planului de ocluzie, etc.

La sfârşitul tratamentului activ se instituie contenţia, care reprezintă un amalgam de tehnici şi mijloace gândite pentru a stabiliza rezultatele obţinute.

După perioada de contenţie pacientul este redirecţionat către un serviciu de protetică dentară, pentru a se institui, cât mai curând, un tratament de specialitate.

Ca o concluzie putem afirma că principalele avantaje ale tratamentului ortodontic preprotetic sunt reprezentate de posibilităţile pe care acesta le oferă de a restabili funcţionalitatea aparatului dento-maxilar cu minim de sacrificiu biologic, iar principalul dezavantaj – timpul destul de lung de tratament – poate fi uşor contracarat de fundamentele solide pe care tratamentul ortodontic le oferă ca bază de plecare proteticianului.

BIBLIOGRAFIE

1. Daly PF, Pitsillis A, Nicolopoulos C. Occlusal reconstruction of a collapsed bite by orthodontic treatment, pre-prosthetic surgery and implant supported prostheses. A case report. *SADJ* 2001; 56 (6): 278-282.
2. Kertesz T. Orthopedic or orthodontic pre-prosthetic treatment. *Trib Odontol* (B Aires) 1969; 53 (7): 171-172.
3. Simion I. Teză de doctorat. UMF „Carol Davila" Bucureşti, 2010.
4. Stanciu D. *Ortodonţie şi Ortopedie Dento-facială*. Bucureşti: Ed. Medicală, 2003.
5. Temelcea A. Teză de doctorat. UMF „Carol Davila" Bucureşti, 2010.

Scanned with OKEN Scanner

STUDIU EPIDEMIOLOGIC PRIVIND PREVALENŢA, DISTRIBUŢIA ŞI SEVERITATEA AFECŢIUNILOR PARODONTALE ÎN CADRUL UNUI LOT DE PACIENŢI CU VÂRSTA 15-65 ANI

Alexandra Păduraru[1], R. Vataman[2], Mihaela Sălceanu[2], C. Topoliceanu[2], Şt. Lăcătuşu[2]

1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi

Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi

Facultatea de Medicină Dentară

2. Catedra de Odontologie-Parodontologie

EPIDEMIOLOGICAL STUDY REGARDING PREVALENCE, DISTRIBUTION AND SEVERITY OF PERIODONTAL DISORDERS IN A STUDY GROUP AGED BETWEEN 15-65 YEARS (Abstract). The study aimed to assess the prevalence and severity of periodontal disorders as well as possible correlations between periodontal status and parameters as follows: sex, age, dental group. **Material and method**: Study group included 143 subjects (58-males, 84- females) aged between 15-65 years. The assessment of periodontal status was performed using CPITN indices (gingival inflammation, periodontal pockets depth) and Rateitschak indices (alveolar resorption degree visible on ortopantomographs). The correlations between age group, sex, dental group and CPITN indices, alveolar resorption degree and periodontal status were performed. Data were processed and submitted to statistical analysis. **Results**: The results regarding CPITN indices distribution were as follows: CPITN 0-6%, CPITN 1-8%, CPITN 2-22%, CPITN 3-47%, CPITN 4-17%. The results regarding alveolar resorption degree were as follows: absent-37 %, small-28%, moderate-24%, severe-11%. The prevalence of chronic periodontitis was 60% and rapid progressive periodontitis were associated with 4.2% patients. **Conclusion**: The investigation of CPITN indices and alveolar resorption degree represent efficient tools for the assessment of periodontal status and treatments needs in epidemiological studies. **Key words**: EPIDEMIOLOGICAL STUDY, PERIODONTAL DISORDERS, CPITN, ALVEOLAR RESORPTION

În contextul în care există o variabilitate crescută a instrumentelor de măsură utilizate pentru a descrie extinderea şi severitatea afecţiunilor parodontale (1), studiile epidemiologice iau în calcul următorii parametri: prevalenţa (procentul de subiecţi cu boala parodontală prezentă), incidenţa (procentul de noi situs-uri afectate parodontal în cadrul unui anumit interval de timp), extinderea (procentul de dinţi sau situs-uri afectate) şi severitatea (gradul de evoluţie în raport cu adâncimea pungilor parodontale, recesiunea gingivală, pierderea de os alveolar).

SCOPUL STUDIULUI

Studiul şi-a propus să evalueze prevalenţa şi severitatea bolii parodontale precum şi existenţa unor corelaţii între aceşti parametri şi sexul, grupa de vârstă, grupul dentar în cadrul unui lot de pacienţi cu vârste cuprinse între 15 şi 65 ani.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul de studiu a implicat un număr de 143 subiecţi (59 de sex masculin şi 84 de sex feminin) cu vârste cuprinse între 15-65 ani. Pacienţii au fost împărţiţi în următoarele grupe de vârstă: 15-24 ani (n=46);

Scanned with OKEN Scanner

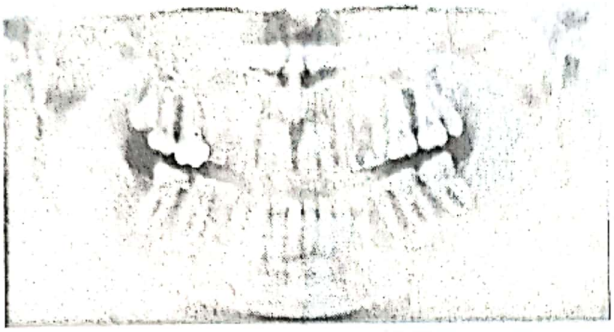


Fig.1. M.A., 39 ani. Parodontita lent progresivă (resorbţie alveolară redusă)

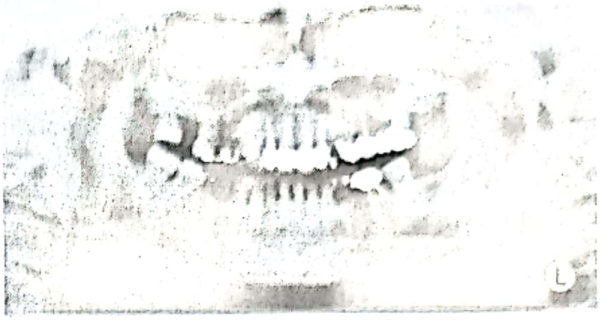


Fig. 2. I.O., 51 ani. Parodontita lent progresivă (resorbţie alveolară medie şi severă)

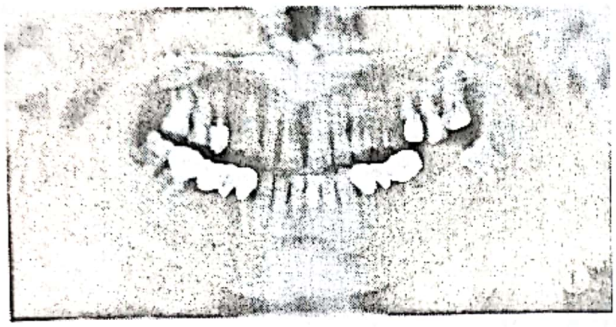


Fig. 3. B.M., 34 ani. Parodontita rapid progresiva (resorbţie alveolară medie şi severă)

25-34 ani (n=38); 35-44 ani (n=27); 45--54 ani (n=12); 55-64 ani (n=20). Pentru evaluarea statusului parodontal a fost utilizată clasificarea Academiei Americane de Parodontologie (1999). A fost efectuată anamneza, examenul clinic (înregistrarea indicelui CPITN) şi examenul radiografic (grad de severitate al resorbţiei alveolare). Evaluarea indicelui CPITN s-a realizat prin măsurări cu ajutorul sondei parodontale la nivelul situs-urilor meziale şi distale ale grupului dentar molar, premolar şi frontal. Fiecărui pacient i s-a atribuit valoarea sextantului cu indicele CPITN cu valoarea cea mai mare. Măsurarea gradului de resorbţie a osului alveolar a fost efectuată utilizând indicii Rateitschak: parodontită redusă (resorbţie osoasă maxim 1/3 din lungimea rădăcinii), parodontită medie (resorbţie osoasă localizată între 1/3 şi jumătate din lungimea rădăcinii), parodontită severă (resorbţie osoasă care depăşeşte jumătate din lungimea rădăcinii). Datele au fost introduse în tabele realizate în Microsoft Excel şi au fost prelucrate statistic prin intermediul programului SPSS 11.0.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În figurile 1-3 sunt prezentate aspecte radiografice privind resorbţia alveolară în cadrul lotului investigat.

Rezultatele privind distribuţia indicilor CPITN în lotul investigat (fig. 4) au fost următoarele: CPITN 0- 6%, CPITN 1- 8%, CPITN 2- 22%, CPITN 3- 47%, CPITN 4- 17%. Rezultatele privind gradul de resorbţie alveolară în lotul investigat au fost următoarele: resorbţie alveolară absentă - 37 %, uşoară - 28%, medie - 24%, severă - 11% (fig. 5). În raport cu grupa de dinţi (fig. 6.a-6.c.) am constatat absenţa resorbţiei alveolare în procent de 37% pe molari, 37% pe premolari, 38 % pe frontali, resorbţie alveolară redusă în procente de 43 % pe molari, 47 % pe premolari, 36 % pe frontali, resorbţie alveolară medie în procente de 16 % pe molari, 13 % pe premolari, 17 % pe frontali şi resorbţie alveolară severă în procente de 4 % pe molari, 3 % pe premolari, 9 % pe frontali. Conform clasificării AAP (1999) în cadrul lotului investigat am constatat un procent de 6 % subiecţi sănătoşi parodontal, 30% subiecţi cu inflamaţie gingivală prezentă, 59,8% subiecţi cu parodontită lent progresivă şi un procent de 4,2% subiecţi cu parodontită rapid progresivă (fig. 7).

Scanned with OKEN Scanner

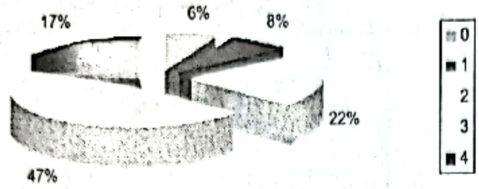


Fig. 4. Distribuţia indicilor CPITN în lotul investigat

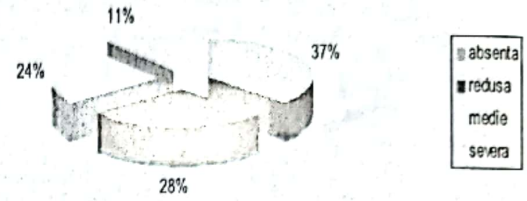
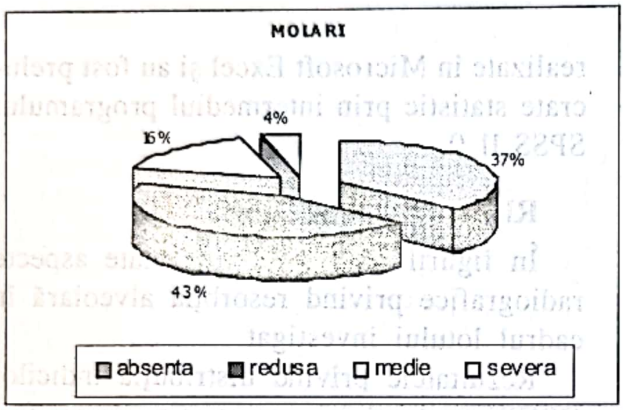
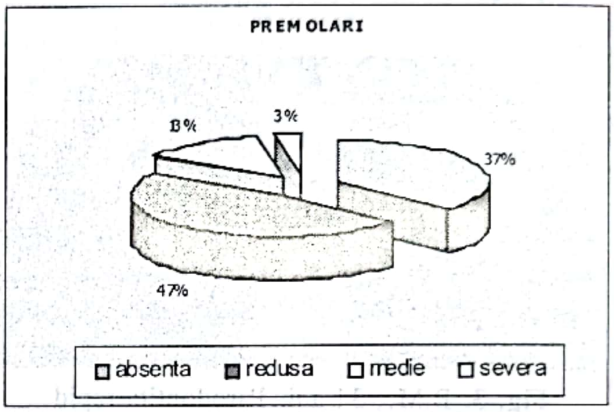


Fig. 5. Gradul resorbţiei alveolare în lotul investigat





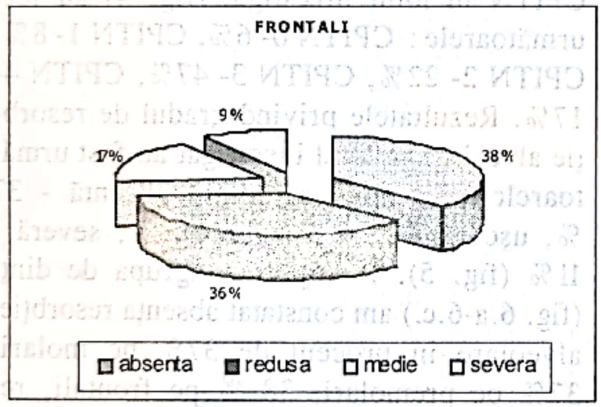


Fig. 6.a.-6.c. Distribuţia resorbţiei alveolare pe grupe de dinţi

În tabelul I constatăm prevalenţa parodontitei lent progresive la un procent de 63,8% dintre subiecţii de sex masculin, respectiv 54,1% dintre subiecţii de sex feminin, absenţa parodontitei rapid progresive la subiecţii de sex masculin şi prezenţa PRP în procent de 7,1% la subiecţii de sex feminin. Prevalenţa parodontitei lent progresive creşte de la 68,4% la grupa de vârstă 25-34 ani la 96,3% la grupa de vârstă 35-44 ani, respectiv 100% pentru subiecţii cu vârste cuprinse între 45-65 ani.

În tabelele II-VI sunt prezentate rezultatele testelor statistice Pearson privind corelarea sexului şi a grupei de vârstă cu indicii CPITN, gradul de resorbţie alveolară şi statusul parodontal.

Rezultatele prezentate în tabelele II şi III ne arată că nu există corelaţie semnificativ statistică între sex şi indicii CPITN, respectiv status parodontal. Testul de corelaţie Pearson demonstrează că odată cu creşterea vârstei subiecţilor investigaţi există tendinţa de creştere a valorii indicilor CPITN şi a gradului de resorbţie alveolară (tab. IV-VI).

Rezultatele studiilor axate pe evaluarea indicilor CPITN prezintă o anumită variabilitate în raport cu zona geografică şi perioada în care au fost efectuate (2, 3, 4, 5). Date relevante privind prevalenţa şi severitatea resorbţiei osoase alveolare sunt prezentate de două studii epidemiologice efectuate în Norvegia, respectiv Suedia (6, 7). Procentul de subiecţi cu resorbţie alveolară moderată pentru grupa de vârstă 30-40 ani a fost de 17%, respectiv 18%, în timp ce resorbţia

Scanned with OKEN Scanner

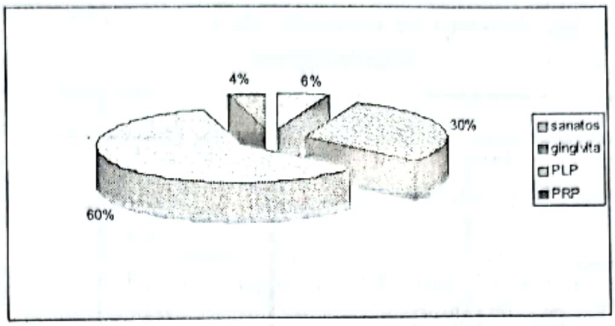


Fig. 7. Status parodontal în lotul investigat

TABELUL I

Status parodontal în raport cu parametrii sex, grupa de vârstă

		Sex		Varsta				
		Masculin	Feminin	15- 24 ani	25-34 ani	35-44 ani	45-54 ani	55-64 ani
		Col %	Col %	Col %	Col %	Col %	Col %	Col %
Status (diagnostic)	sanatos	5.2%	7.1%	13.0%	7.9%	.0%	.0%	.0%
	gingivita	31.0%	30.6%	82.6%	15.8%	.0%	.0%	.0%
	PLP	63.8%	55.3%	.0%	68.4%	96.3%	100.0%	100.0%
	PRP	.0%	7.1%	4.3%	7.9%	3.7%	.0%	.0%

TABELUL II

Test Pearson de corelare sex-status parodontal

Correlations

		Sex	Status (diagnostic)
Sex	Pearson Correlation	1	.010
	Sig. (2-tailed)		.906
	N	143	143
Status (diagnostic)	Pearson Correlation	.010	1
	Sig. (2-tailed)	.906	
	N	143	143

alveolară severă a fost de 7%, respectiv 6%. Asocierea acestor valori cu indicii CPITN a condus la procente de 44% subiecţi sănătoşi parodontal, 18% subiecţi cu gingivită, 28% subiecţi cu parodontită moderată, 11% subiecţi cu parodontita avansată (7). Studiile care au evaluat severitatea bolii parodontale prin măsurarea nivelului resorbţiei osului alveolar pe ortopantomografii au demonstrat corelarea acestui parametru cu grupa de vârstă şi absenţa unei corelaţii cu sexul pacienţilor, rezultate similare celor prezentate de studiul nostru (8, 9). In interpretarea rezultatelor trebuie ţinut cont de faptul că indicii care cuantifică pierderea de os alveolar descriu experienţa bolii acumulată într-o comunitate populaţională dar nu pot fi asociaţi cu activitatea curentă a bolii (10, 11).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL III

Test Pearson de corelare sex-indici CPITN

Correlations

		Sex	CPTIN
Sex	Pearson Correlation	1	-.039
	Sig. (2-tailed)		.641
	N	143	143
CPTIN	Pearson Correlation	-.039	1
	Sig. (2-tailed)	.641	
	N	143	143

TABELUL IV

Test Pearson de corelare grupa de vârstă – status parodontal

Correlations

		Varsta	Status (diagnostic)
Varsta	Pearson Correlation	1	.516**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	143	143
Status (diagnostic)	Pearson Correlation	.516**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	143	143

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

TABELUL V

Test Pearson de corelare grupa de vârstă – indici CPITN

Correlations

		Varsta	CPTIN
Varsta	Pearson Correlation	1	.727**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	143	143
CPTIN	Pearson Correlation	.727**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	143	143

**. Correlation is significant at the 0.01 level

CONCLUZII

- Investigarea indicilor CPITN şi a gradului de severitate al resorbţiei alveolare reprezintă o metodă eficientă de evaluare a statusului parodontal şi a nevoilor de tratament în studiile epidemiologice;
- Există o tendinţă de creştere semnificativ statistică a valorii indicilor CPITN şi a

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL VI

Test Pearson de corelare grupa de vârstă – resorbţie alveolară

Correlations

		Varsta	Grad de resorbtie osoasa
Varsta	Pearson Correlation	1	.804**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	143	143
Grad de resorbtie osoas	Pearson Correlation	.804**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	143	143

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

gradului de resorbţie alveolară în raport cu vârsta ;

- Inflamaţia gingivală reprezintă principala formă de afectare parodontală la nivelul grupei de vârstă 15-24 ani (82,6%) ;
- Parodontitele lent progresive predomină la nivelul subiecţilor cu vârste cuprinse între 35-65 ani (96,3%-100%) ;
- Parodontitele rapid progresive sunt asociate cu grupa de vârstă 25-35 ani (7,9%).

BIBLIOGRAFIE

1. Kingman A, Albandar J. Methodological aspects of epidemiological studies of periodontal diseases. *Periodontology 2000* (2002) ; 29 : 11–30.
2. Ahrens G, Bublitz KA. Periodontal diseases and treatment needs of the population of Hamburg. An epidemiological study with 11305 probands. *Dtsch Zahnarztl Z.* 1987 ; 42(5) : 433-437.
3. Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. "Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994". *Journal of Periodontology* 1999 ; 70(1) : 13–29.
4. Mamai-Homata E, Polychronopoulou A, Topitsoglou V, Oulis C, Athanassouli T. Periodontal diseases in Greek adults between 1985 and 2005—risk indicators. *Int Dent J.* 2010 ; 60(4) : 293-299.
5. Krustrup U, Erik Petersen P. Periodontal conditions in 35-44 and 65-74-year-old adults in Denmark. *Acta Odontol Scand.* 2006 ; 64(2) : 65-73.
6. Skudutyte-Rysstad R, Eriksen HM, Hansen BF. Trends in periodontal health among 35-year-olds in Oslo, 1973-2003. *J Clin Periodontol.* 2007 ; 34(10) : 867-872.
7. Hugoson A, Nordeyrd O. Has the prevalence of parodontitis changed during the last 30 years ? *J Clin Periodontol* 2008 ; 35 : 338-345.
8. Ruquet M, Bonfil JJ, Tardivo D, Tavitian P, Sastre J, Tosello A, Foti B. Characteristics and prediction of the alveolar bone loss : essay of modeling. *Odontostomatol Trop.* 2009 ; 32(128) : 5-16.
9. Brown LJ, Löe H. Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontol 2000* (1993) ; 2 : 57-71.
10. Gjermo P, Rosing CK, Susin C, Oppermann R. Periodontal diseases in Central and South America. *Periodontology 2000* 2002 ; 29, 70–78.
11. Tonetti T, Claffey N. Fifth European Workshop on. Periodontology (EWP). *Journal of Clinical Periodontology* 2005 ; 32 : 210–213.

Scanned with OKEN Scanner

STUDIU COMPARATIV PRIVIND STAREA DE SĂNĂTATE PARODONTALĂ PRIN PRISMA INDICILOR DE PLACĂ ŞI GINGIVALI

Carina Balcoş, I. Dănilă, Cătălina Iulia Săveanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Disciplina de Prevenţie Oro-Dentară

COMPARATIVE STUDY ON THE PERIODONTAL HEALTH STATUS TROUGH PLAQUE AND GINGIVAL INDEX (Abstract): Nowadays, people are becoming more aware of the importance of oral hygiene in maintaining the health of the entire body. It is well known that plaque is the main etiological factor in producing caries disease and periodontal disease. The purpose of this study was to evaluate the comparative value indices of plaque and gingival inflammation in a group of young adults. **Material and method**: The study was conducted on a sample of 254 subjects. The study was clinical type. Data were collected after completion revelation plaque and clinical examination recorded the values calculated for each index in the observation sheet. The clinical evaluation of oral health status we used the API index (approximated Plaque Index) and BI indices for assessing periodontal status (bleeding index). All subjects included in the study were informed verbally about the purpose of the study noting the consent form. Patients were included in the database according to certain codes. Statistical data processing was done with the program for Windows SPSS14.00 setting a threshold of statistical significance of $p = 0.05$. **Results**: Comparative analysis of the presence of plaque and degree of gingival inflammation has revealed that there are differences statistically significant $p \leq 0.05$ for having a valoatre API index averaged 72.71 ($\pm$ 23.48) compared with gingival index = BI has an average of 20.05 ($\pm$ 18.32) and that influences the use of dental wire index periodontal inflammation. **Conclusions**: Gingival inflammation is present in those with plaque and is subject to use wire but not the frequency of tooth brushing which demonstrates that the use of adjuvant means brushing helps remove plaque but not entirely.
Key words: API, BI, GINGIVAL INDEX, YOUNG ADULTS

În prezent, populaţia este din ce în ce mai conştientă de importanţa igienei orale în menţinerea stării de sănătate a întregului organism. Este bine cunoscut, faptul că, placa bacteriană este factorul etiologic principal în producerea bolii carioase şi a afecţiunilor parodontale. Apariţia fenomenelor inflamatorii parodontale se observă cu predilecţie la nivelul spaţiilor aproximale, acolo unde îndepărtarea plăcii bacteriene se realizează cu dificultate. Astfel s-a introdus în practică cuantificarea plăcii bacteriene prin indicele API (Aproximal Plaque Index - Lange, 1981). Indicele de sângerare gingivală (BI - bleeding index) este un indice corelat cu API, care apreciază sângerarea la nivelul spaţiilor aproximale. Astfel se poate realiza corelarea dintre maturarea plăcii bacteriene de la nivelul situsurilor proximale şi fenomenele inflamatorii de la acest nivel.

Scopul acestui studiu a fost evaluarea comparativă a valorii indicilor de placă bacteriană şi a celor de inflamaţie gingivală la un lot de tineri.

Scanned with OKEN Scanner

MATERIAL ŞI METODĂ

În conceperea şi derularea studiului clinic s-a formulat ipoteza nulă că nu există diferenţe semnificative din punct de vedere statistic între prezenţa cantitativă şi calitativă a plăcii bacteriene pusă în evidenţă prin indicele API şi inflamaţia parodontală cuantificată cu ajutorul indicelui BI. Ipoteza testabilă constă în faptul că există diferenţe din punct de vedere statistic între valorile indicilor care cuantifică placa bacteriană şivalorile indicilor care cuantifică gradul de inflamaţie gingivală.

Studiul a fost realizat pe un lot de 122 de subiecţi, studenţi ai anului III, Facultatea de Medicină Dentară, UMF Gr.T.Popa Iaşi. Lotul a fost format din 78 de subiecţi de sex feminin şi 45 subiecţi de sex masculin, cu o medie de vârstă de 23,53 ani (vârste între 21-29 ani).

Criteriile de includere a subiecţilor au fost: prezenţa plăcii bacteriene după revelare, consimţământul pacienţilor de a participa la studiu. Criteriile de excludere au fost reprezentate de absenţa plăcii bacteriene, refuzul pacienţilor de a participa la studiu. Studiul a fost de tip clinic.

Datele au fost colectate în urma realizării revelării plăcii bacteriene şia examenului clinic consemnând valorile calculate pentru fiecare indice în fişa de observaţie. Pentru evaluarea clinică a stării de igienă orală am utilizat indicele API (Aproximal Plaque Index) iar pentru evaluarea statusului parodontal indicii BI (bleeding index).

Pentru determinarea prezenţei plăcii bacteriene în spaţiile aproximale prin indicele API s-a realizat revelarea plăcii bacteriene cu albastru de metil. API apreciază procentual acumularea plăcii bacteriene în spaţiile aproximale. Formula de calcul este: numărul de spaţii aproximale cu placă raportat la numărul de spaţii aproximale de înmulţit cu 100. Aprecierea stării de igienă orală în funcţie de valoarea API se face după următoarea scală de valori: API = 100-70% - igienă total nesatisfăcătoare; API = 70-35% - igienă orală medie; API = 35-25% - igienă orală relativ corectă; API < 25% = igienă orală optimă.

Evaluarea statusului parodontal s-a realizat prin utilizarea indicelui gingival BI (Bleeding Index) care este definit astfel : 0- gingie fără sângerare la sondaj; 1- sângerare la sondaj.

Indicele BI se determină cu ajutorul unei sonde parodontale, care se introduce la baza papilei, mezial şi distal, în unghi de 20-40^0 faţă de axul dintelui până la baza şanţului gingival. Scorurile utilizate pentru determinare sunt: 0- gingie fără sângerare la sondaj; 1- sângerare la sondaj. BI se calculează împărţind suma valorilor înregistrate la numărul de papile interdentare examinate de înmulţit cu 100.

Toţi subiecţii incluşi în studiu au fost informaţi verbal cu privire la scopul studiului notându-se în fişă consimţământul acestora. Examinarea pacienţilor s-a realizat în cabinetul Policlinicii nr.1, Ambulatorul de Stomatologie. Pacienţii au fost introduşi în baza de date conform anumitor coduri.

Prelucrarea datelor statistice s-a realizat cu programul SPSS14.00 pentru Windows stabilindu-se un prag de semnificaţie statistică de $p \leq 0,05$.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Rezultatele analizei comparative a prezenţei plăcii bacteriene şia gradului de inflamaţie gingivală au pus în evidenţă faptul că există diferenţe semnificative din punct de vedere statistic $p \leq 0,05$ în favoarea indicelui API care are o valoatre medie de 72,71 ($\pm$23.48) în comparaţie cu indicile gingival BI care are o valoare medie de 20,05 ($\pm$ 18.32) (tabel I).

Din punct de vedere al corelaţiilor între acesti indici, analiza Pearson a datelor evidenţiază corelaţii între indicii API şi BI ($p \leq 0.05$) rezultate care susţin ipoteza acţiunii plăcii bacteriene asupra ţesutului gingival

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I
Analiza descriptiva a indicilor API şi BI

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
API	253	,46	100,00	72,7111	23,48040
BI	253	,00	88,00	20,0533	18,32100
Valid N (listwise)	253				

TABELUL II
Corelaţii intre API şi BI

		API	BI
API	Pearson Correlation	1	,245(**)
	Sig. (2-tailed)		,007
	N	253	122
BI	Pearson Correlation	,245(**)	1
	Sig. (2-tailed)	,007	
	N	253	122

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

TABELUL III
Analiza statistică a mediilor indicelul API şi BI. Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	API	72,7111	253	23,48040	2,12582
	BI	20,0533	253	18,32100	1,65871

TABELUL IV
Analiza statistică a mediilor indicelul API şi BI. Paired Samples Correlation

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	API & BI	253	,245	,007

TABELUL V
Analiza statistică a mediilor indicelul API şi BI. Paired Samples t-Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 API – BI	52,65787	26,00298	2,35420	47,99711	57,31863	22,368	121	,000

din spaţiile aproximale (tabel. II) manifestată prin modificare de aspect şitextură a gingiei dar şiprin apariţia sângerăriii la sondajul parodontal.

Analiza statistică realizată a permis identificarea unor diferenţe semnificative între nivelul mediei indicelui de placă bacteriană API şiindicele de inflamaţie parodontală BI; testul $t(121)=22,36$ pentru $p<0,001$ argumentând acest lucru (tabel III,IV,V). Astfel placa bacteriană este prezentă în mai multe cazuri decât inflamaţia gingivală tradusă prin sângerare ceea ce indică că la unii pacienţi placa bacteriană este nepatogenă în sensul afectării parodontale şi nevirulentă.

Corelarea prezenţei plăcii bacteriene în spaţiul aproximal cu utilizarea firului dentar indică că nu există diferenţă semnificativă între valorile API la cei care utilizează fir interdentar şi cei care nu utilizează (tabel VI).

În schimb la subiectii care utilizează fir interdentar nu apare inflamaţie gingivală $p\leq0,001$ (tabel VIII,IX). Acest lucru ne orientează asupra faptului că analiza printr-un indice calitativ de placă bacteriană care pune în evidenţă dacă este sau placă bacteriană nu ne dă întotdeauna rezultatele cele mai concludente.

Nu există diferenţe semnificative din punct de vedere statistic între frecvenţa periajului şi valoarea indicilor API şi SBI (X,XI) valorile fiind medii pentru cei care realizează periaj o dată pe zi şi pentru cei care realizează periaj de două ori pe zi.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL VI

Analiza statistică a mediilor indicelui API şi BI în comparaţie cu utilizarea firului interdentar Mann-Whitney Test

	utilizare fir dentar	N	Mean Rank	Sum of Ranks
API	da	164	61,78	3954,00
	nu	89	61,19	3549,00
	Total	253		

TABELUL VII

Teste statistice Mann-Whitnez si Wilcoxon

	API
Mann-Whitney U	1838,000
Wilcoxon W	3549,000
Z	-,092
Asymp. Sig. (2-tailed)	,926

a Grouping Variable: utilizare fir dentar

TABELUL VIII

Analiza statistică a mediilor indicelui API şi BI în comparaţie cu utilizarea firului interdentar. Statistica Chi-Square

	utilizare fir dentar	N	Mean Rank
API	da	164	61,78
	nu	89	61,19
	Total	253	
BI	da	164	50,87
	nu	89	73,23
	Total	253	

TABELUL IX

Teste statistice Chi-Square

	API	BI
Chi-Square	,009	12,277
df	1	1
Asymp. Sig.	,926	,000

a. Kruskal Wallis Test
b. Grouping Variable: utilizare fir dentar

TABELUL X

Analiza statistică a mediilor indicelui API şi BI în comparaţie cu frecvenţa periajului dentar. Statistica Chi-pătrat

	frecventa periaj	N	Mean Rank
API	o data/zi	163	64,83
	de doua ori/zi	90	54,42
	Total	253	
BI	o data/zi	163	62,13
	de doua ori/zi	90	60,17
	Total	253	

TABELUL XI

Testul statistic Chi-Square

	API	BI
Chi-Square	2,305	,082
df	1	1
Asymp. Sig.	,129	,774

a Kruskal Wallis Test
b Grouping Variable: frecventa periaj

CONCLUZII

Inflamatia gingivală este prezentă la cei care prezintă placă bacteriană şi este condiţionată de utilizarea firului dentar dar nu şide frecvenţa periajului ceea ce demonstrează că utilizarea mijloacelor adjuvante periajului dentar ajută la îndepărtarea plăcii bacteriene dar nu în totalitate. Deoarece nu toţi pacienţii care prezintă placă bacteriană în spaţiul aproximal prezintă şiinflamaţie gingivală se sugerează că în etiologia afectării parodonţiunui marginal este prezent şiun factor general care influenţează răspunsul imun local.

BIBLIOGRAFIE

1. L. Benamghar, J. Penaud, P. Kaminsky, F. Abt, Martin, Comparison of gingival index and sulcus bleeding index as indicators of periodontal status, *Bull WHO*, 60 (1): 147- 151 (1982)
2. Ramona Avram,Mandra Eugenia Badea, Efficacy of using dental floss to improve oral hygiene and gingival status, *OHDMBSC*, Vol. V, 4, December, 2006, 3-6.
3. Graves RC, Disney JA, Stamin JV, Comparative effectiveness of flossing and brushing in reducing interproximal bleeding. *Journal of Clinical Periodontology* 1989; 60 (5): 243-248.
4. Darby ML, *Comprehensive Review of Dental Hygiene*, 5th ed., Mosby Co. St. Louis, pp 478- 510, 2002.
5. Woodall IR. *Comprehensive Dental Hygiene Care*. 4th ed., Mosby Co. St. Louis, 1993; pp 340-385.

Scanned with OKEN Scanner

FRECVENŢA ANOMALIILOR DENTO-MAXILARE CLASA A-II-A ANGLE – ANALIZĂ COMPARATĂ ÎN CADRUL ANOMALIILOR DENTO-MAXILARE ŞI ÎN INTERIORUL CLASEI A-II-A

C. Romanec, Valentina Dorobăţ
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Departamentul de Ortodonţie şi Ortopedie dento-facială

CLASS II ANGLE MALOCCLUSIONS FREQUENCY (Abstract): This study, based on a survey of 1018 children, aged between 6-13 years, from urban and rural areas, aims at estimating the frequency of malocclusions among those patients who required specialized orthodontic treatment. A comparison is made between Class II Angle malocclusions within malocclusions in general. The results show that malocclusions recorded in some specialized orthodontic services reveal significant differences function of the children's provenience, age and sex. **Key words**: CHILD, FREQUENCY OF MALOCCLUSION, CLASS II ANGLE

Anomalia dento-maxilară a devenit astăzi o problemă de sănătate publică datorită caracteristicelor pe care aceasta le înglobează, larga răspândire în populaţie şi tendinţa de creştere (1). Datele din literatură oferă o largă variabilitate a frecvenţei. În Europa frecvenţa variază între 40,8-99% (2,3,4,5, 6,7,8,9,10); pe continentul american este de 75% (11,12); în Asia între 19,6-90% (13); în România între 41-77,6% (14,15, 16,17). Prin urmare, este necesară stabilirea necesităţilor de tratament şi cunoaşterea indicelui de adresabilitate al populaţiei către serviciile de asistenţă medicală stomatologică în general şi cele de ortodonţie şi ortopedie dento-facială în special.

SCOPUL CERCETĂRII

Stabilirea frecvenţei anomaliilor dento-maxilare în funcţie de adresabilitatea către serviciul de asistenţă medicală ortodontică. Identificarea formelor clinice şi a reprezentativităţii malocluziei cls. a-II-a; analiza comparată în cadrul clasei a II-a Angle;

OBIECTIVE

Stabilirea frecvenţei şi a formelor clinice ale anomaliilor dento-maxilare în funcţie de prezentarea la cabinetul de stomatologie.

Cercetarea corelaţiei între frecvenţa tipului de anomalie dento-maxilară cu mediul de provenienţă, vârstă şi sex;

Analiza comparată a clasei II/1, II/2 din punct de vedere al frecvenţei şi gravităţii.

MATERIAL şI METODĂ

Studiul se bazează pe datele culese din foile de observaţie clinică întocmite la 1018 subiecţi, cu vârstele cuprinse între 6-13 ani, provenind din mediul rural şi urban, care s-au prezentat pentru prima dată în Clinica de Ortodonţie şi ortopedie dento-facială, UMF Iaşi şi la un cabinet privat, pentru evaluarea stării de sănătate şi tratament de specialitate. După excluderea a 77 de cazuri incomplet identificate, grupul de studiu s-a redus la 941 subiecţi - 486 fete (51,6%) şi 455 băieţi (48,4%). După mediul de provenienţă,

Scanned with OKEN Scanner

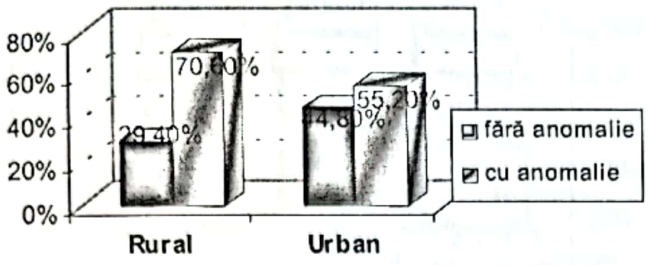


Fig. 1. Repartiţia cazurilor pe mediu de proveniență după prezenţa anomaliei

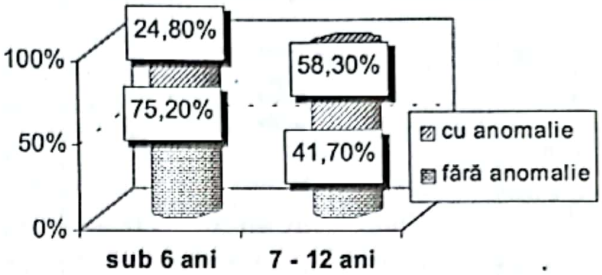


Fig. 2. Compararea frecvenţei relative de apariţie a anomaliei pe grupele 1 respectiv 2 de vârstă pentru sex masculin

73 (7,8%) au fost din mediul rural si 868 (92,2%) din mediul urban. Baza de date a fost constituită în sistem informatizat. Prelucrarea statistică s-a făcut utilizând programul SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences).

Diviziunea lotului a avut în vedere cuprinderea grupelor cheie şi dentiţia/dentaţia: grupa de 6 ani: 222 subiecţi, adică 21,8%; grupa 7-12 ani: 684 subiecţi, adică 67,2%; grupa de 13 ani: 112 subiecţi, adică 11,0%. Analiza datelor s-a făcut pe fiecare din cele trei grupuri, pe lotul total de studiu şi comparaţia între ele. Am urmărit corelaţiile anomaliilor dento-maxilare în funcţie de sex, mediul de proveniență şi grupa de vârstă.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Analiza datelor cu privire la frecvenţa anomaliilor dento-maxilare în funcţie de adresabilitatea la serviciile de sănătate, relevă o frecvenţă a populaţiei infantile din rural de 7,8% şi 92,2% din urban şi o frecvenţă globală a anomaliilor dento-maxilare de 49,2%.

La grupa 7-12 ani frecvenţa cazurilor cu anomalii dento-maxilare din mediul rural este mai mare faţă de cei din mediul urban (fig. 1). Diferenţieri semnificative statistic p=0,034.

Analiza anomaliei dento-maxilare ca frecvenţă relativă de apariţie în grupa de 6 ani comparativ cu grupa 7-12 ani pentru băieţi demonstrează că aceasta este mai mare în grupa 7-12 ani (fig. 2), diferenţă semnificativă statistic p este sub 1‰. Acelaşi lucru este constatat şi în cazul fetelor (fig. 3), diferenţa este semnificativă statistic, p sub 1‰.

Compararea frecvenţei de apariţie a cazurilor cu anomalii dento-maxilare pe cele 3 clase de vârstă pe tot lotul cercetat (fig. 4) demonstrează că frecvenţa este mult mai mică la grupa de 6 ani faţă de celelalte 2 grupe de vârstă (fig. 5). Intervalul de variaţie al proporţiei prin metoda Wilson relevă că intervalul vârstei de 6 ani nu se suprapune cu niciun alt interval.

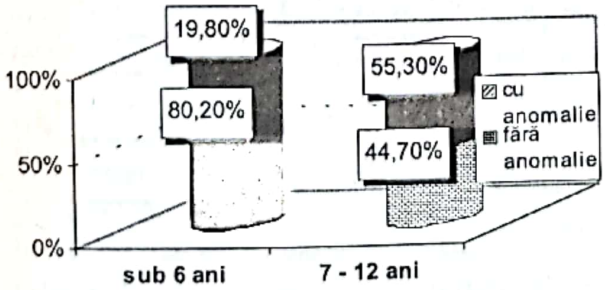


Fig. 3. Compararea frecvenţei relative de apariţie a anomaliei pe grupele 1 respectiv 2 de vârstă pentru sex feminin

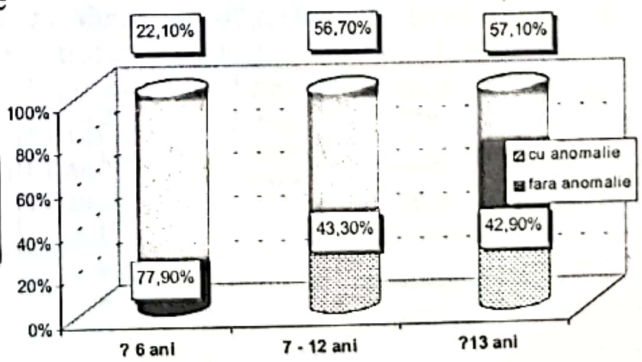


Fig. 4. Compararea frecvenţei relative de apariţie a anomaliei pe clasele de vârstă pentru tot lotul

Scanned with OKEN Scanner

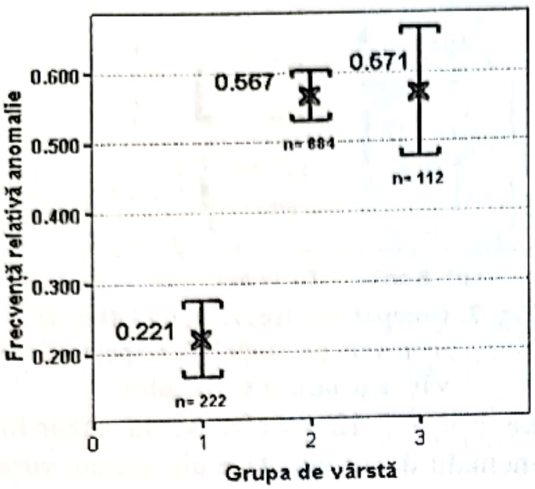


Fig. 5. Frecvenţa relativă a anomaliei pe grupe de vârstă

Eşalonarea tipurilor de anomalii dento--maxilare în funcţie de frecvenţă a fost: malocluzia clasa I (24,6%), clasa a II-a (11,3%) şi clasa a III-a (12,6%). Proporţia cea mai mare a tuturor tipurilor de anomalii se concentrează la grupa de vârstă 7-12 ani.

Cercetând frecvenţa tipurilor de anomalii din cadrul totalului de copii cu anomalii dento-maxilare constatăm diferenţe pe grupele de vârstă (fig. 6), diferenţe semnificative statistic- 0,008.

În grupa 7-12 ani ponderea cea mai mare este deţinută de clasa I Angle urmată de clasa a II-a şi a III-a, pentru ca la vârsta de 13 ani ordinea în funcţie de frecvenţă să fie clasa a I-a, clasa III şi clasa a II-a Angle.

Malocluzia clasa a II-a

Anomalia clasa a II-a Angle ca frecvenţă de apariţie deţine ponderea cea mai mare la grupa de vârstă 6 ani (32,70%), scade în

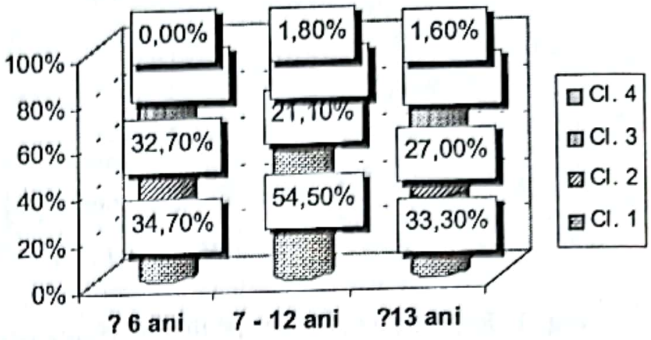


Fig. 6. Distribuţia frecvenţei de apariţie a tipului anomaliei pe clasele de vârstă pentru tot lotul

intervalul 7-12 ani (21,10%), crescând uşor la 13 ani (27,00%).

Distribuţia frecvenţei de apariţie a malocluziei clasa a II-a pe clase de vârstă si sex indică comportamente diferite între fete si băieţi, după cum urmează: băieţii au o frecvenţa de apariţie cea mai mare la grupa 13 ani (34,80%), urmată de grupa de 6 ani (19,00%) şi 16,80% în intervalul 7-12 ani (fig. 7).

Fetele marchează frecvenţa de apariţie cea mai mare la 6 ani (44,40%) şi apoi scade în grupa 7-12 ani (25,00%) şi ajunge la 13 ani la 23,70% (fig. 8).

Simetria

Analiza simetriei în cadrul malocluziei clasa a II-a evidenţiază diferenţieri corelate cu clasa de vârstă şi subdiviziunile clasei a II-a Angle, clasa II_1, II_2.

Vârsta de 6 ani se caracterizează în general prin simetrie pentru clasa II_2 şi într-o mare proporţie clasa II_1 (12% din subiecţi prezintă asimetrie).

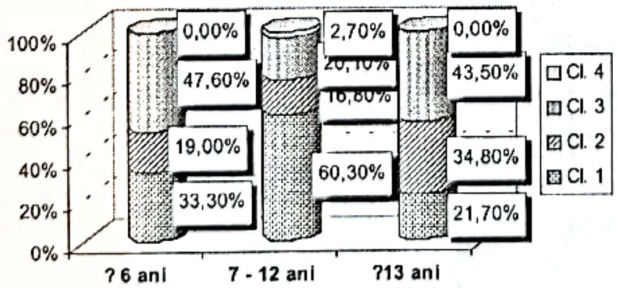


Fig. 7. Distribuţia frecvenţei de apariţie a tipului anomaliei pe clasele de vârstă pentru cazurile de sex masculin

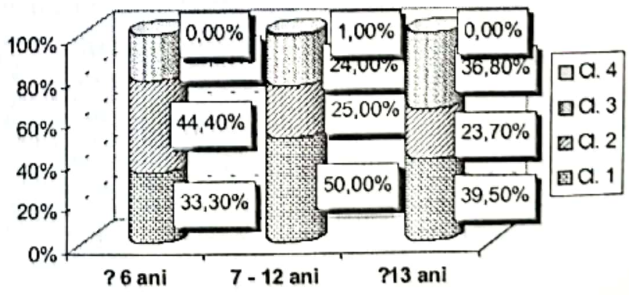


Fig. 8. Distribuţia frecvenţei de apariţie a tipului anomaliei pe clasele de vârstă pentru cazurile de sex feminin

Scanned with OKEN Scanner

Asimetria creşte pentru clasa II_1 în intervalul 7-12 ani atingând proporţia cea mai mare la 13 ani (29,4%).

Clasa II_2 este afectată de asimetrie în intervalul 7-12 ani, crescând la grupul de 13 ani la 17,6%.

Angrenajele inverse/ocluzia inversă apar în grupele de vârsta 7-12 şi 13 ani, atingând proporţia de 7%.

Ocluzia deschisă a fost identificată la grupele 7-12 şi 13 ani cu o frecvenţă de 2,6%.

Gradul de acoperire a fost la 38,50% din cazuri de 3-6 mm, iar la 3,80% mai mare de 6 mm.

Inocluzia sagitală cuprinsă între 3-6 mm s-a identificat la 20,50%, 57,70% mai mică de 3 mm si doar 1,30% au prezentat inocluzii sagitale mai mari de 6 mm.

Analiza datelor cu privire la frecvenţa anomaliilor dento-maxilare în funcţie de adresabilitate către serviciile medicale evidenţiază o proporţie îngrijorător de mică a populaţiei din mediul rural faţă de populaţia din mediul urban. La fel de neliniştitor este şi faptul că aproximativ jumătate din copiii cu anomalii dento-maxilare s-a adresat pentru consultanţă, dintr-o populaţie în care această patologie depăşeşte 75% şi tendinţa este de creştere. Aceasta înseamnă că o proporţie însemnată din copiii afectaţi de anomalii dento-maxilare nu au fost consultaţi sau nu au solicitat asistenţă medicală în intervalul de vârstă de la mai mic sau egal cu 6 ani până la 13 ani. Dacă o parte din anomalii beneficiază pe parcursul creşterii de autoreglare, fapt raportat în rezultatele unor studii în literatura de specialitate, marea majoritate se va agrava, complicând strategia de tratament, mărind durata acestuia şi preţul de cost.

Cauzele determinante ale precarităţii situaţiei descrise constau în reţeaua de stomatologie pediatrică inexistentă sau săracă în mediul rural şi în urban, nivelul scăzut de educaţie sanitară a populaţiei, absenţa deprinderilor de abordare interdisciplinară în patologia ortodontică cu caracter preventiv şi interceptiv al bolii; mulţi dintre confraţii medici: medici de familie, ORL-işti, pediatri consultă foarte de timpuriu copiii şi ar putea, în condiţia în care ar recunoaşte anomalia, să îi dirijeze către serviciile de specialitate şi poate nu în ultimul rând absenţa evaluării corecte şi la timp a nevoilor de tratament asigurată printr-un proces de dispensarizare corectă făcută de către medicii din sectorul de stat sau privat al copiilor.

Creşterea frecvenţei apariţiei copiilor cu anomalii dento-maxilare la vârsta 7-12 ani se datorează pe de o parte acumulării anomaliilor care s-au permanentizat şi agravat din prima perioadă a dentiţiei mixte cu cele apărute în a doua şi a treia perioadă a dentiţiei. Asistăm la agravarea incongruenţelor dento-alveolare prin înghesuire mai ales la erupţia caninilor, se măresc inocluziile sagitale, apar angrenaje inverse/ocluzii inverse în zona laterală. Tulburările funcţionale şi îndeosebi cele fizionomice devin evidente pentru copil şi membrii familiei ceea ce îi determină să solicite asistenţă medicală, fapt confirmat şi de alte lucrări în literatură.

Frecvenţa de apariţie a anomaliilor dento-maxilare mai mică la grupa de 6 ani se explică prin: simptomele reduse pe care le au anomaliile dento-maxilare la această etapă de vârstă pentru copil şi familie, posibilităţi reduse de a evalua anomaliile potenţiale care se dezvoltă pe baza zestrei ereditare sau sub influenţa unor practici vicioase, tratarea cu superficialitate a unor anomalii evidente sub pretextul rezolvării la apariţia dinţilor pemanenţi, fapt confirmat şi în alte studii. Absenţa dispensarizării din dentaţia temporară bazată pe un examen clinic riguros, dublat de explorări complementare minime necesare în unele cazuri.

Ierarhizarea tipurilor de anomalii dento-maxilare în funcţie de frecvenţă este aceeaşi ca şi în studiile populaţionale, atât la nivelul lotului global cât şi în grupul anomaliilor

Scanned with OKEN Scanner

dento-maxilare, respectiv clasa I, a II-a şi a III-a Angle, cu diferenţieri în ceea ce priveşte proporţia pe clase de vârstă, sex şi mediu, în sensul scăderii ei. Acest lucru indică nevoia politicilor în domeniul asistenţei stomatologice a copilului, dezvoltarea reţelei de stomatologie pediatrică, care sa vizeze în permanenţă starea de sănătate a copilului preşcolar, şcolar, prin introducerea strategiilor de tratament profilactic, interceptiv şi curativ, bazate pe evaluarea necesităţilor de tratament graduat. Diferenţele care se constată între sexe, în sensul că malocluzia clasa a II-a este mai mare la vârsta de 6 ani la fete faţă de băieţi şi creşte până la vârsta de 13 ani se explică prin procesele de creştere (inclusiv erupţia dentară) mai accelerate la fete, pubertatea mai târzie la băieţi şi interesul crescut al fetelor pentru estetic.

Asimetria, element de agravare a anomaliei dento-maxilare, mai timpurie şi cu tendinţă de creştere de la 6 la 13 ani în subdiviziunea II_1 este expresia dezechilibrelor care apar ca urmare a creşterii progresive a inocluziei sagitale care are drept consecinţă pierderea funcţiei ghidajului anterior în cinematica mandibulară. Dezechilibrele musculare apar pe acest fond al dezechilibrului scheletal şi dentar, apare incompetenţa labială, respiraţia mixtă sau orală, interpoziţia buzei inferioare. Aceste practici creează un impact major asupra echilibrului neuromuscular în ansamblul său. În esenţă anomalia se agravează. În subdiviziunea clasa II_2 Angle asimetria apare în grupa 7-12 ani, creşte către 13 ani, însă în proporţii mai mici decât în II_1 şi se asociază cu angrenajele inverse care apar în aceste perioade în zona laterală, precum şi dezechilibrelor musculare după cum arată şi alte lucrări în literatura.

Dacă prezenţa ocluziei deschise este într-o proporţie redusă ca şi cazurile foarte grave marcate de inocluzii sagitale de peste 1 centimetru sau a ocluziilor adânci cu trauma parodontală trebuie să reţinem necesitatea de tratament ortodontic la limită sau mare de tratament care este impusă de proporţia ridicată a inocluziilor sagitale mai mici ca şi a gradului de acoperire care pot evolua agravându-se în timp.

CONCLUZII

Adresabilitatea la serviciile medicale de specialitate, aşa cum era de aşteptat, ca şi în cazul altor afecţiuni, este mai mică a copiilor din mediul rural faţă de cei din mediul urban. Acelaşi lucru se poate afirma despre copii cu anomalii dento-maxilare faţă de prevalenţa îmbolnăvirilor la nivel populaţional;

S-au stabilit, de asemenea, corelaţii semnificative statistic între frecvenţa anomaliilor dento-maxilare şi mediul de proveniență, clasă de vârstă şi sex.

Frecvenţa malocluziei clasa II_1 este mai mare decât cea a malocluziei II_2.

Asimetria apare mai de timpuriu şi cu o frecvenţă mai mare în malocluzia clasei II_1.

BIBLIOGRAFIE

1. Cocarla E. *Stomatologia pediatrică*. Cluj Napoca: Ed. Universală Iuliu Haţieganu, 2000.
2. Dahl E, Hanusardotir B. Prevalence of malocclusion in the primary and early mixed dentition in Denish children with complete cleft lip and palate. *Eur J Orthodont* 1979; 1 (2): 81-88.
3. Gabris K, Sandor M, Melinda M. Prevalence of malocclusion in Hungarian adolescents. *Eur J Orthodont* 2006; 28 (5): 467-470.
4. Grabber V. *Orthodontics. Current Principles Techniques*. Elsevier Book and International Sabre Foundation, 2005.

Scanned with OKEN Scanner

5. Helm S. Malocclusion in Dansih children with adolescent dentition. An epidemiological study. *Am J Orthodont* 1968; 54: 352-366.
6. Schapira M. *Noţiuni practice de stomatologie infantilă*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1973.
7. Schopf P. Indication for and frequency of early orthodontic therapy or interceptive measures. *J Orofacial Orthop* 2003; 64: 186-200.
8. Silva R, Kang D. Prevalence of malocclusion among Latino adolescents. *Am J Orthodont Dentofacial Orthop* 2001; 119: 313-315.
9. Sonnesen L, Bakke M, Solow B. Bite force in pre-orthodontic children with uniletaral crossbite. *Eur J Orthodont* 2002; 24: 442-443.
10. Thilander B, Pena L et al. Prevalence of malocclusion and orthodontic treatment need in children and adolescents in Bogota, Columbia. An epidemiological study related to different stages of dental development. *Eur J Orthodont* 2001; 23 (2): 153-168.
11. Bishara S. *Textbook of Orthodontics*. W.B. Saunders Co, 2001.
12. Kluemperer GT, Beeman CS, Hicks PE. Early orthodontic treatment: What are the imperatives? *JADA* 2000; 131: 613-620.
13. Bhalajhi SI. *Orthodontics. The Art and Science*. New Delhi: Arya (Medi) Publishing House, 2000.
14. Boboc Gh. *Anomaliile dento-maxilare*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1971.
15. Ciuffolo F, Manzoli L et al. Prevalence and distribution by gender of occlusal study. *Eur J Orthodont* 2005; 27 (6): 601-606.
16. Scântei Dorobăţ V, Duda R, Pasnicu L, Sechi M, Păsăreanu M, Guti A. Epidemiologia afecţiunilor stomatologice la vârsta preşcolară. *Revista Stomatologică* 1988; XXXV (2): 153-159.
17. Scântei V, Rusu M, Pasnicu L, Glavan I. Studiul anomaliilor dento-maxilare tranzitorii. Estimarea fenomenelor de autoreglare. *Stomatologia* 1982; XXIX (4): 299-305.
18. Tausche E, Luck O, Harzer W. Prevalence of malocclusion in the early mixed dentition and orthodontic treatment need. *Eur J Orthodont* 2004; 26 (3): 237-244.

NOUTĂŢI

HIPONATREMIA ŞI TRATAMENTUL VASOACTIV CU TERLIPRESIN

Standardul de tratament al hemoragiei digestive superioare prin efracţie variceală cuprinde în mod obligatoriu tratamentul vasoactiv cu Terlipresin sau Sandostatin. Un studiu realizat recent, pe 58 pacienţi cu hemoragie prin efracţie variceală trataţi iniţial cu Sandostatin, apoi trecuţi pe Terlipresin din cauza resângerării sau a lipsei de control a sângerării, a demonstrat că tratamentul cu Terlipresin determină hiponatremie, cu scăderea sodiului până în 5 mEq/l în 67% ($p=0.002$) din cazuri şi cu peste 10 mEq/L în 36% din cazuri ($p<0.001$). După analiza multivariată a rezultatelor, hiponatremia s-a corelat cu scorul MELD (Model for End-Stage Liver Disease), pacienţii care au avut cel mai mare risc de a dezvolta hiponatremie, fiind aceia care aveau valori ale sodiului la limita inferioară a normalului sau hiponatremie uşoară. În marea majoritate valorile natremiei au revenit la normal după întreruperea tratamentului cu Terlipresin. În unele cazuri hiponatremia a fost atât de severă, încât a determinat manifestări neurologice. Hiponatremia poate fi explicată prin acţiunea terlipresinei la nivelul receptorilor renali de vasopresină tip V2, ipoteză care nu a fost luată în calcul până în prezent. În concluzie studiul trage un semnal de alarmă asupra hiponatremiei induse de Terlipresin, dar şi a monitorizării cu atenţie a pacienţilor cu hemoragie variceală, ştiindu-se că hiponatremia este un factor favorizant al dezvoltării sau agravării encefalopatiei hepato-portale (Solà E, Lens S, et al. Hyponatremia in patients treated with terlipressin for severe gastrointestinal bleeding due to portal hypertension. *Hepatol* 2010; 52 (5): 1783–1790).

Irina Gârleanu

Scanned with OKEN Scanner

POLIMERI RETICULAŢI ACRILICI UTILIZAŢI PENTRU OBŢINEREA DE NOI MATERIALE DENTARE

Dana Gabriela Budală[1], Cristina Doina Vlad[2], Norina Consuela Forna[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1. Catedra de Proteze Amovibile si Tehnologia Protezelor Dentare
2. Institutul de Chimie Macromoleculară "P. Poni" Iaşi

RETICULATE POLYMERS USED IN OBTAINING NEW DENTAL MATERIALS (Abstract): This paper seeks the characterization of new polymers acrylic cross-linked structure, prepared in the presence of a template that creates the polymer synthesized the property of saving template form. **Material and method**: For carrying out synthesis of polymers reticulate-based on dimethacrylate monomer was left to the mono-, di-and trietilenglicol dimethacrylate. Cross-linked polymerization reaction was initiated with benzoyl peroxide. **Results**: New structures are obtained witch respond to the need to diversify and improve the biomaterials used in dentistry. The materials are chemically thermally and mechanically inert. Reticulate polymers are non-biodegradable and therefore do not produce intoxication and not degrade biological fluids. **Key words**: RETICULATE POLYMERS, TEMPLATE POLYMERIZATION, COMPLETE DENTURES

Asimilarea compuşilor macromoleculari sintetici în medicină şi terapeutică, domenii interdisciplinare, trebuie să răspundă complexităţii problemelor de utilizare ce rezultă din contactul temporar sau de lungă durată al materialelor polimerice cu ţesuturile şi substanţele biologice (1). În acest context, sunt definite ca biomateriale polimerice acei polimeri sau compozite polimerice atestate ca biocompatibile în contact cu biostructurile. Prin crearea de noi polimeri şi noi structuri, ştiinţa materialelor pregăteşte tehnologii noi, o dată cu descoperirea de noi fenomene fizice şi proprietăţi specifice la scară atomică (2). Polimerii reticulaţi, pot fi reţele tridimensionale ale catenelor legate chimic între ele sau pot rezulta în urma legării covalente a catenelor liniare (3).

Cea mai folosită răşină utilizată în stomatologie are ca bază de plecare un monomer (metacrilatul de metil) al cărui polimer are în momentul actual o multitudine de denumiri comerciale (4).

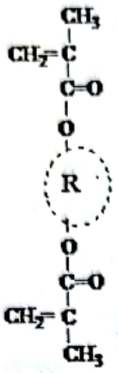
Lucrarea de faţă are ca scop obţinerea şi caracterizarea unor noi polimeri acrilici cu structură reticulată, preparaţi în prezenţa unui templat care crează polimerului sintetizat proprietatea de a memora forma templatului. Aceşti polimeri, denumiţi "inteligenţi" datorită memorării formei templatului îşi găsesc în medicina dentară aplicabilitate practică (5). O traiectorie importantă este înglobarea vitaminei B_{12} în structura polimerului acrilic în scopul tratamentului aftelor bucale, precum şi în scop profilactic prin eliberarea acesteia în saliva pacientului şi reînglobarea ei prin imersia materialelor în B_{12}.

MATERIAL ŞI METODĂ

Metoda de polimerizare utilizată în acest studiu este o metodă nouă numită polimerizare templată în care am utilizat monomeri prezentaţi în tabelul I.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

Denumire	Structură	Provenienta
Etilenglicol dimetacrilat		Reactiv organic, 98%, Merck.
Monoetilenglicol dimetacrilat (MEGD) unde R este $-CH_2-CH_2-$	Dietilen glicol dimetacrilat (DEGD) unde R este $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$	Trietilen glicol dimetacrilat (TEGD) unde R este $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2$

Ca şi moleculă templat am folosit ciancobalamina care este forma de vitamină B_{12}, cu utilizare pe scară largă din punct de vedere clinic, datorită disponibilităţii şi stabilităţii acesteia. Este transformată în factori activi în interiorul organismului. Pentru realizarea sintezelor de polimeri reticulaţi pe bază de monomeri dimetacrilici s-a plecat de la mono-, di- şi trietilenglicol dimetacrilat. Reacţia de polimerizare reticulantă (fig. 1), a fost iniţiată cu peroxid de benzoil.

Reţinerea, eliberarea şi reîncărcarea cu materialul templat au fost testate cantitativ cu ajutorul spectroscopiei în UV cu ajutorul unui Spectrofotometru UV-VIZ Specord 200 Analytic Jena. Analizele de degradare termică au fost făcute pe un aparat Paulik-Erdey- Budapest Derivatograf, iar spectrele IR pe un Spectrofotometru Specord M90 Carl Zeiss Jena

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Polimerul format în urma legării covalente a catenelor macromoleculare este un polimer reticulat iar legăturile formate se numesc reticulări. Aceşti polimeri se disting prin stabilitatea lor dimensională, termică şi chimică, precum şi prin abilitatea crescută de a păstra informaţia formei lor (memoria formei). Influenţa condiţiilor de preparare a polimerilor reticulaţi ai monomerilor dimetacrilici asupra caracteristicilor produşilor obţinuţi sub formă de perle a fost studiată pe un număr de 6 probe pentru obţinerea cărora s-a variat natura monomerilor şi cantitatea de templat. În tabelul II sunt date compoziţiile polimerilor obţinuţi precum şi câteva caracteristici specifice polimerilor. Un studiu al influenţei cantităţii de templat şi a naturii monomerilor asupra structurilor obţinute trebuie să ţină seama de complexitatea reacţiilor care au loc în timpul reticulărilor monomerilor bisnesaturaţi care participă la reacţie.

Cu cât densitatea polimerului este mai

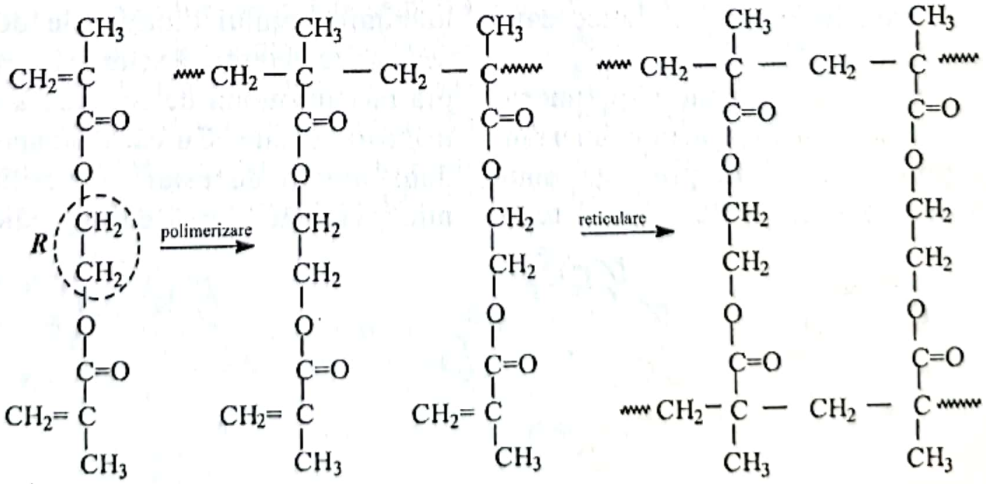


Fig. 1. Polimerizarea-reticularea monoetileglicol dimatacrilatului

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL II

Compoziţia şi proprietăţile polimerilor preparaţi în prezenţa vitaminei B_{12}

	COMPOZIŢIE		PROPRIETĂŢI	
Cod proba	Monomer	Templat %, g	Densitate	Stabilit termică T_{max}, ^0C
M1	MEGD	25	0,32	425
M2	MEGD	50	0,42	415
D1	DEGD	25	0,41	525
D2	DEGD	50	0,82	530
T1	TEGD	25	0,57	542
T2	TEGD	50	1,00	557

mare, ca atât reticularea este mai puternică. Se observă că materialele polimere cel mai puternic reticulate sunt cele obţinute pe baza de TEGD. Având în vedere faptul că produşii puternic reticulaţi sunt cei mai stabili termic şi chimic, am ales pentru testele de reţinere şi eliberare a templatului proba T2, preparată din monomerul cu catena cea mai lungă şi flexibilă, care în timpul polimerizării permite templatului să rămână în reţeau tridimensională care este heterogenă. Considerând cantitatea iniţială de vitamină B_{12} ca fiind 100%, o cinetică de elibarare a vitaminei pe parcursul a 8 zile, a fost urmărită prin introducerea polimerului într-un pahar cu apă, la temp de 37^0C, iar apa a fost schimbată în fiecare zi (fig. 2). Se constată că cea mai mare cantitate de vitamina B_{12} se elibereaza în primele 5 zile, apoi rămâne o cantitate constantă, foarte mică de vitamină, care în condiţiile statice date rămâne constantă.

Structurile preparate prin copolimerizarea reticulantă radicalică a monomerilor mono- şi polinesaturaţi în prezenţa unui templat formează reticulările în jurul tem-

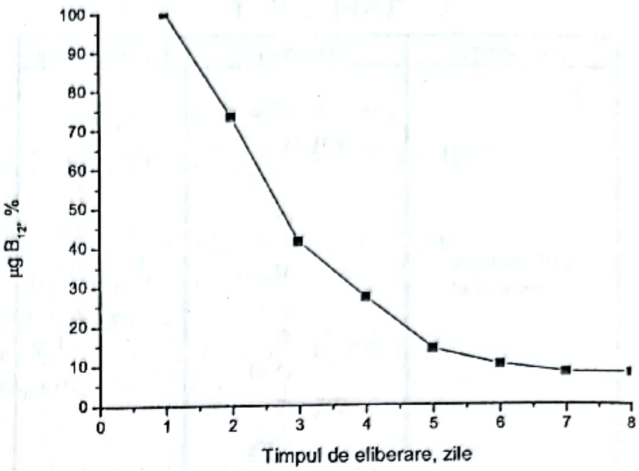


Fig. 2. Eliberarea vitaminei B_{12} în apă, la 37^0C

platului, iar eliberarea acestuia lasă goluri în materialul polimeric, goluri care păstrează memoria formei templatului.

Caracterizarea spectrală a polimerilor reticulaţi sintetizaţi a evidenţiat structura complexă a acestor polimeri. Un spectru tipic pentru poli(MEGD) este dat în fig. 4. Se observă existenţa grupărilor vinilice nereacţionate la 1640 cm^{-1} datorate vibraţiilor C=C şi la 950 cm^{-1} datorate $=CH_2$.

Analiza IR a poli(DEGD) arată structura complexă a polimerului ce conţine benzi de adsorbţie la 1734, 1265, 1160 şi 1060 cm^{-1} atribuite grupării C=O şi grupării -COOR; la 2890, 2855 cm^{-1} şi la 2960, 2930 cm^{-1} sunt atribuite vibraţiilor simetrice şi asimetrice $-CH_3$ (fig. 5).

În seria monomerilor M, D, T, creşterea lungimii lanţului dintre cele două grupări nesaturate determină schimbări evidente asupra mecanismului de formare a structurilor macroreticulate. Cu cât distanţa dintre cele două unităţi de ester metacrilic este mai mică, cu atât efectul de împiedicare sterică

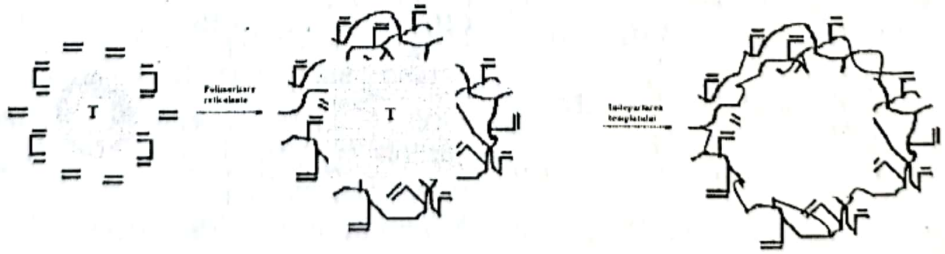


Fig. 3. Modul de formare a polimerului reticulat, în prezenţa templatului

Scanned with OKEN Scanner

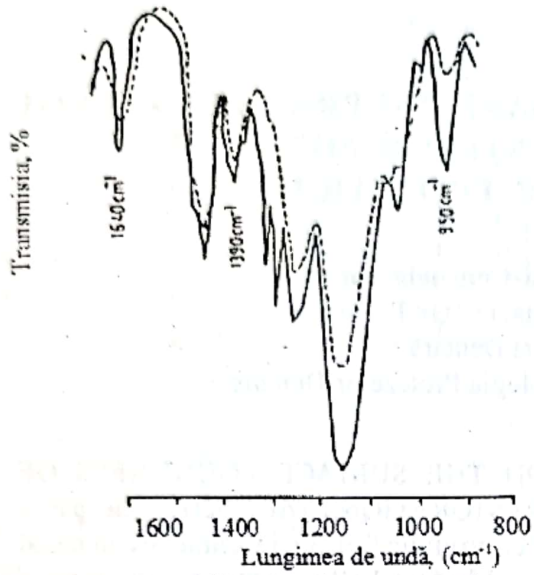


Fig. 4. Spectrul IR al polimerului pe baza de MEGD (—— proba M2 şi _____ proba M1)

creşte şi în consecinţă numărul de reticulări este mai mic. Scăderea masei moleculare medii dintre două reticulări este o consecinţă a creşterii densităţii de reticulare. Cel mai înalt grad de reticulare se observă la poli(TEGD) deoarece monomerul de plecare are lanţul dintre grupările nesaturate cel mai mare. Reacţiile de reticulare sunt favorizate în seria TEGD > DEGD > MEGD în comparaţie cu reacţiile de propagare liniară din cauza efectului excluderii de volum.

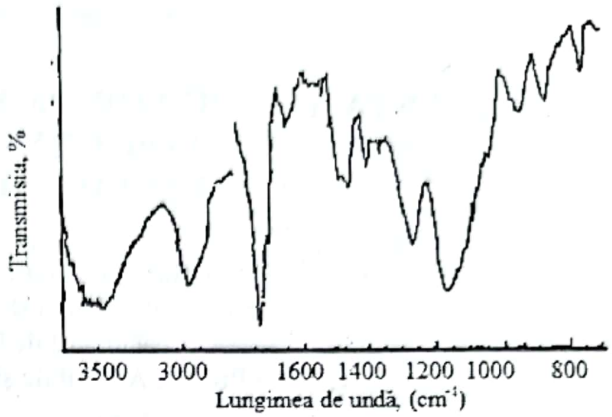


Fig. 5. Spectrul IR al poli(DEGD), proba D1

CONCLUZII

1. Materialele dentare sintetizate fac parte din clasa polimerilor reticulaţi, sinteza lor presupunând unirea macromoleculelor liniare de PMM prin legături covalente cu monomeri monofuncţionali, în cazul nostru MM, sau cu monomeri polifuncţionali, aşa cum este EGDMA
2. Prin metoda polimerizării template se obţin polimeri sintetici cu selectivitate predeterminată care permit difuzia moleculei imprint înăuntrul şi în afara matricei polimere. Locul creat după îndepărtarea templatului se constituie ca "o memorie moleculară indusă", denumită "intellectual cavity", capabilă de recunoaştere selectivă. Polimerii obţinuti în prezenţa templaţilor au o memorie selectivă, reţinând în mod preferenţial produşi cu structură asemănătoare templatului.
3. Întrebuinţarea unor monomeri dimetacrilici, în scopul obţinerii de structuri reticulate polare şi hidrofile răspunde necesităţii diversificării şi îmbunătăţirii biomaterialelor utilizate în stomatologie, cunoscut fiind faptul că polimerii reticulaţi sunt materiale inerte din punct de vedere chimic, termic şi mecanic. Polimerii reticulaţi sunt nebiodegradabili şi prin urmare nu produc intoxicări şi nu degradează fluidele biologice.

BIBLIOGRAFIE

1. Vlad CD. *Copolimeri reticulaţi*. Iaşi: Ed. PIM, 2007.
2. Achilias DS, Sideridou ID. *Macromolecules* 2004, *37*, 4254-4265.
3. Dragan SE, Vlad CD. *New Trends in Nonionic (Co)Polymers and Hybrids*. Iaşi: 2006,90-98
4. Cameron A, Andersson HS, Andersson LI, Ansell RJ et al. Molecular imprinting science and technology. *J Mol Recognition* 2006; 19: 160-180.
5. Alexander C, Andersson HS, Andersson LI et al. Molecular imprinting science and technology. *J Mol Recognition* 2006; 19: 106-180.

Scanned with OKEN Scanner

INFLUENŢA TEHNICILOR DE FINISARE ASUPRA RUGOZITĂŢII SUPRAFEŢELOR COMPONENTELOR METALICE ALE RESTAURĂRILOR PROTETICE

Elena-Raluca Baciu, Norina-Consuela Forna
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Catedra Proteze Amovibile şi Tehnologia Protezelor Dentare

INFLUENCE OF FINISHING TECHNIQUES ON THE SURFACE ROUGHNESS OF METALLIC COMPONENTS OF PROSTHETIC RESTORATIONS (Abstract): The paper proposes to examine the influence of mechanical and electrolytic finishing techniques on metal surface roughness. **Material and method**: Six non-noble dental alloys and three versions of finishing have been taken into consideration: mechanical polishing with rubber polisher, mechanical polishing with cotton polisher and abrasive paste and electrolytic polishing. Examinations on roughness have made reference to R_z, R_a and R_q. **Results**: The experimental results obtained have shown that mechanical polishing with rubber polisher is recommended for Co-Cr-Mo alloys, while mechanical polishing with cotton polisher and abrasive paste or electrolytic polishing are suited for Ni-Cr alloys. **Conclusion**: Analysis of values obtained led to formulation of recommendations concerning the best polishing method for each non-noble alloy considered. **Key words**: NON-NOBLE DENTAL ALLOYS, POLISHING TECHNIQUES, ROUGHNESS R_Z, R_A, R_Q

Componentele metalice ale restaurărilor protetice sunt supuse operaţiei de lustruire care are ca scop îmbunătăţirea calităţii de suprafaţă, prin micşorarea considerabilă a rugozităţii stratului superficial (1).

Rugozitatea unei suprafeţe este o abatere a profilului real de la forma profilului ideal şi ea este reprezentată prin: striaţii şi rizuri periodice sau pseudoperiodice, smulgeri de material, urme lăsate de scule şi goluri aperiodice.

Descrierea matematică a profilului microneregularităţilor se poate face cu ajutorul unor mărimi simplificatoare: R_z – rugozitatea medie a suprafeţei; R_a – abaterea medie aritmetică a profilului; R_q – abaterea medie pătratică a profilului (2).

SCOPUL STUDIULUI

Studiul şi-a propus efectuarea unei analize comparative privind influenţa tehnicilor de finisare asupra rugozităţii suprafeţei componentelor metalice ale restaurărilor protetice realizate din diferite aliaje nenobile.

Presupunând existenţa unei dependenţe între rugozitatea suprafeţelor metalice şi procesul de dezvoltare a plăcii bacteriene, această analiză va permite identificarea ulterioară a corelaţiei dintre tehnicile de finisare, rugozitatea suprafeţei şi integrarea biologică (3).

MATERIALE ŞI METODĂ

Cercetările experimentale au fost efectuate pe şase aliaje nenobile (4) cu utilizare frecventă în protetica dentară (tab. I).

Pe epruvete cilindrice (ϕ7 x 10 mm) realizate din aceste aliaje, a fost executată o faţetă plană (l=3 mm) la nivelul căreia s-au efectuat, în trei zone ale aceleiaşi direcţii longitudinale, măsurători ale rugozităţii.

Tehnicile de finisare aplicate la nivelul

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

Aliaje nenobile dentare supuse cercetărilor

Aliaje nenobile	Marca aliajului	Compoziţia chimică, [%]						Destinaţia aliajului
		Co	Ni	Ti	Cr	Mo	Nb	
Aliaje Co-Cr-Mo	Sismo	63,3	-	-	30,0	5,0	-	Componente metalice ale protezelor dentare: şei metalice, conectori principali şi secundari, croşete, culise
	Robur 400	62,0	-	-	29,1	5,8	-	
Aliaje Ni-Cr	Kera N	-	62,0	-	26,7	10,2	-	
	Ugirex III	-	62,0	-	26,0	9,4	-	
Aliaje pe bază de titan	Biotan	-	-	99,5	-	-	-	
	Biotan-Nb	-	-	87,0	-	-	7	

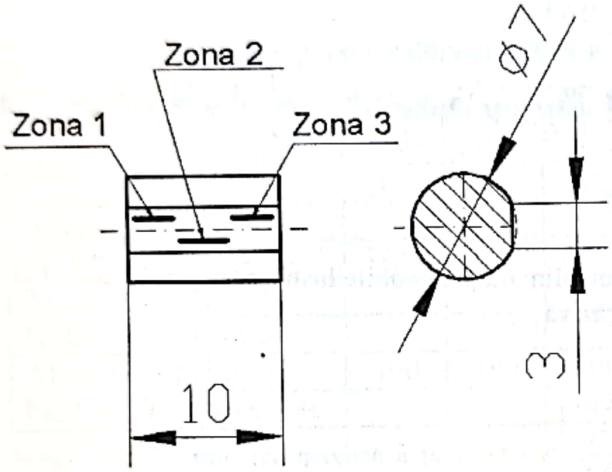


Fig. 1. Epruvete destinate măsurătorilor de rugozitate

faţetei au fost: lustruirea mecanică - pentru toate aliajele şi lustruirea electrolitică - specifică numai aliajelor Co-Cr-Mo şi Ni-Cr.

Lustruirea mecanică a fost realizată cu un micromotor Schick C3 Master, utilizând discuri gumate abrazive sau pufuri din bumbac şi paste abrazive speciale.

Pentru lustruirea electrolitică, probele au fost imersate într-o soluţie acidă, tensiunea aplicată între electrozi fiind U = 12 Vcc, iar durata procesului t = 15 min.

REZULTATE

Măsurătorile de rugozitate au fost realizate pe un echipament special Mitutoyo SJ-301 (Japonia), pe fiecare epruvetă fiind efectuate trei determinări la nivelul aceleiaşi direcţii, după care s-a calculat valoarea medie a fiecărui parametru.

Soft-ul rugozimetrului (5) a permis trasarea profilului microneregularităţilor (fig. 2, 3 şi 4) şi determinarea tuturor mărimilor simplificatoare (tab. II, III şi IV).

DISCUŢII

Valorile medii ale parametrilor de rugozitate (R_z, R_a şi R_q) determinate prin măsurătorile efectuate pe suprafaţa plană a epruvetelor din aliajele nenobile dentare studiate sunt reprezentate grafic în fig. 5, 6 şi 7.

Analizând comparativ rezultatele prezentate în tab. II, III, IV, se pot face următoarele discuţii referitoare la valorile celor trei mărimi simplificatoare specifice rugozităţii.

- Rugozitatea medie (R_z) a suprafeţelor plane lustruite mecanic şi electrolitic
  - după lustruirea mecanică cu disc gumat abraziv cele mai mici valori s-au obţinut la aliajele Co-Cr-Mo, valori medii pentru aliajele Ni-Cr şi cele mai mari pentru aliajele de bază de titan (tab. II); dispersia valorilor este largă, deoarece: R_z (Robur 400) = 57,57% · R_z (Biotan);
  - valorile cele mai mici pentru (R_z) după lustruirea mecanică cu puf şi pastă abrazivă, sunt obţinute la aliajele Ni-Cr, valori medii pentru aliajele Co-Cr-Mo şi cele mai mari pentru aliajele pe bază de titan; dispersia valorilor este mai restrânsă, deoarece: R_z (Kera N) = 44,57% · R_z (Biotan-Nb);
  - lustruirea electrolitică conduce la obţinerea unor valori cu dispersie mare atât între aliajele din aceeaşi grupă, cât şi

Scanned with OKEN Scanner

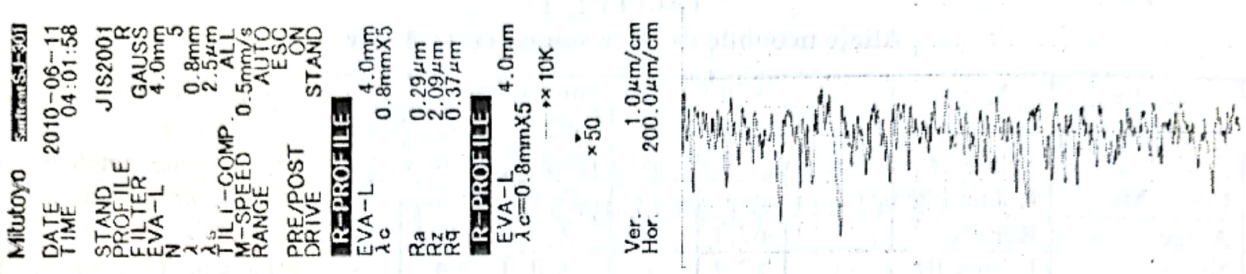


Fig. 2. Profilul microneregularităţilor pentru epruvete din aliaje nenobile lustruite mecanic cu disc gumat abraziv

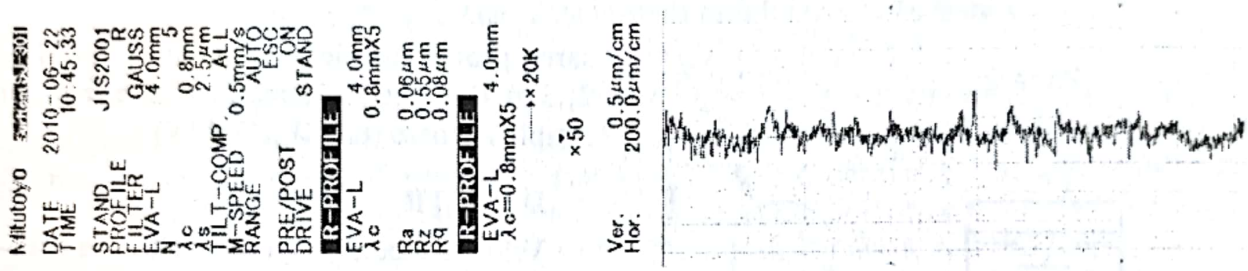


Fig. 3. Profilul microneregularităţilor pentru epruvete din aliaje nenobile lustruite mecanic cu puf şi pastă abrazivă

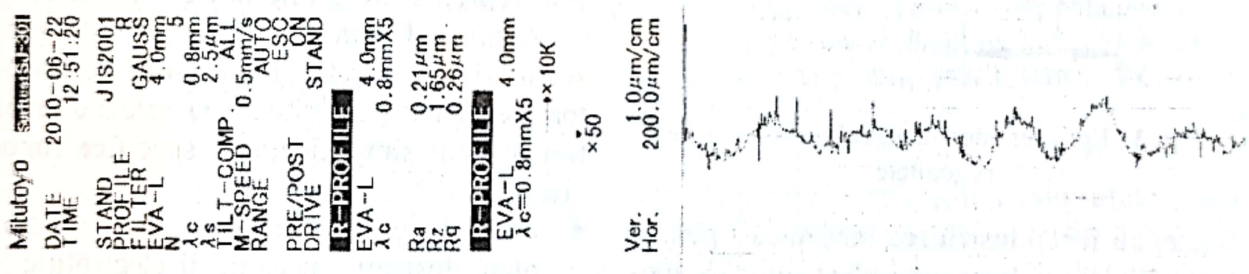


Fig. 4. Profilul microneregularităţilor pentru epruvete din aliaje nenobile lustruite electrolitic

TABELUL II

Valorile medii ale parametrilor de rugozitate (R_z, R_a şi R_q), pentru suprafeţele metalice lustruite mecanic cu disc gumat abraziv şi cu puf şi pastă abrazivă

Nr. crt.	Aliaje nenobile	Marca aliajului	Valori medii după lustruirea cu disc gumat abraziv, [μm]			Valori medii după lustruirea cu puf şi pastă abrazivă, [μm]		
			R_z	R_a	R_q	R_z	R_a	R_q
1	Aliaje Co-Cr-Mo	Sismo	1.817	0.246	0.330	0.617	0.067	0.093
2		Robur 400	1.686	0.220	0.287	0.603	0.067	0.090
3	Aliaje Ni-Cr	Kera N	2.097	0.293	0.377	0.536	0.057	0.073
4		Ugirex III	2.526	0.334	0.487	0.580	0.060	0.083
5	Aliaje pe bază de titan	Biotan	3.973	0.580	0.737	0.843	0.113	0.143
6		Biotan-Nb	2.833	0.480	0.590	0.967	0.120	0.160

între aliajele din grupe diferite. Astfel: R_z (Sismo) = 53,62% · R_z (Robur 400), iar R_z (Kera N) = 34,82% · R_z (Ugirex III), în timp ce R_z (Sismo) = 39,51% · R_z (Ugirex III).

- Abaterea medie aritmetică (R_a) a profilului microneregularităţilor suprafeţelor plane lustruite mecanic şi electrolitic

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL III

Valorile medii ale parametrilor de rugozitate (R_z, R_a şi R_q), pentru suprafeţele metalice lustruite electrolitic

Nr. crt.	Aliaje nenobile	Marca aliajului	Valori medii după lustruirea electrolitică, [μm]		
			R_z	R_a	R_q
1	Aliaje Co-Cr-Mo	Sismo	2.506	0.203	0.310
2		Robur 400	3.247	0.304	0.453
3	Aliaje Ni-Cr	Kera N	2.700	0.210	0.325
4		Ugirex III	4.143	0.326	0.503

TABELUL IV

Dispersia valorilor parametrilor de rugozitate R_z, R_a şi R_q

Aliaje nenobile	Marca aliajului	Lustruire mecanică cu disc gumat abraziv			Lustruire mecanică cu puf şi pastă abrazivă			Lustruire electrolitică		
		R_z	R_a	R_q	R_z	R_a	R_q	R_z	R_a	R_q
Aliaje Co-Cr-Mo	Sismo							39.51	37.73	38.36
	Robur 400	57.57	62.07	61.05						
Aliaje Ni-Cr	Kera N				44.57	49.56	43.75			
	Ugirex III							100	100	100
Aliaje pe bază de Ti	Biotan	100	100	100	100	100	100	-	-	-
	Biotan-Nb							-	-	-

Notă: 100% - valoarea maximă a parametrului de rugozitate; x%: - valoarea minimă a parametrului de rugozitate.

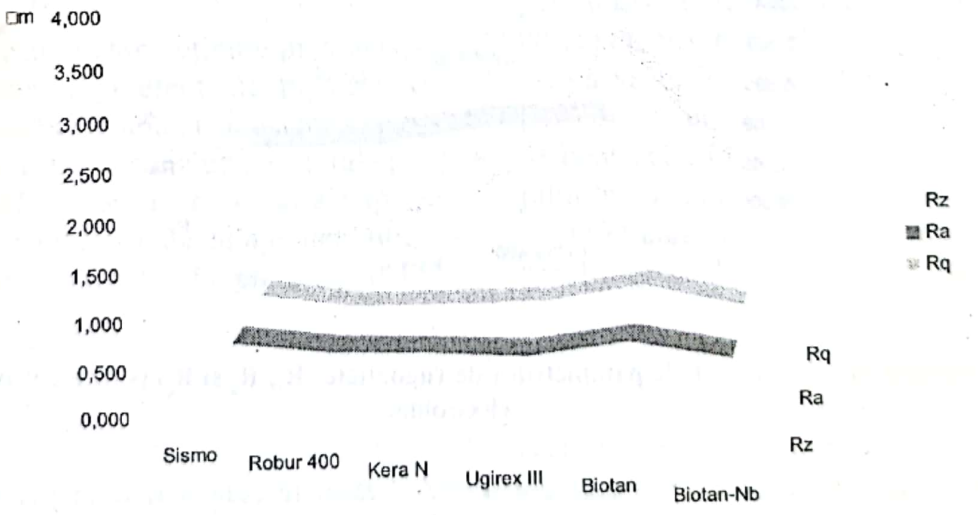


Fig. 5. Variaţia valorilor medii ale parametrilor de rugozitate (R_z, R_a şi R_q) pentru epruvetele lustruite mecanic cu disc gumat abraziv

Scanned with OKEN Scanner

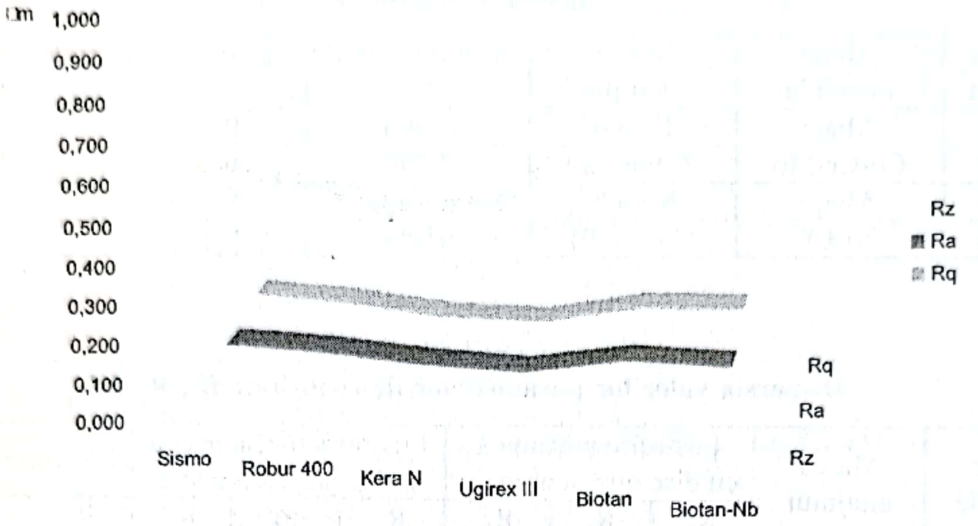


Fig. 6. Variaţia valorilor medii ale parametrilor de rugozitate (R_z, R_a şi R_q) pentru epruvetele lustruite mecanic cu cu puf şi pastă abrazivă

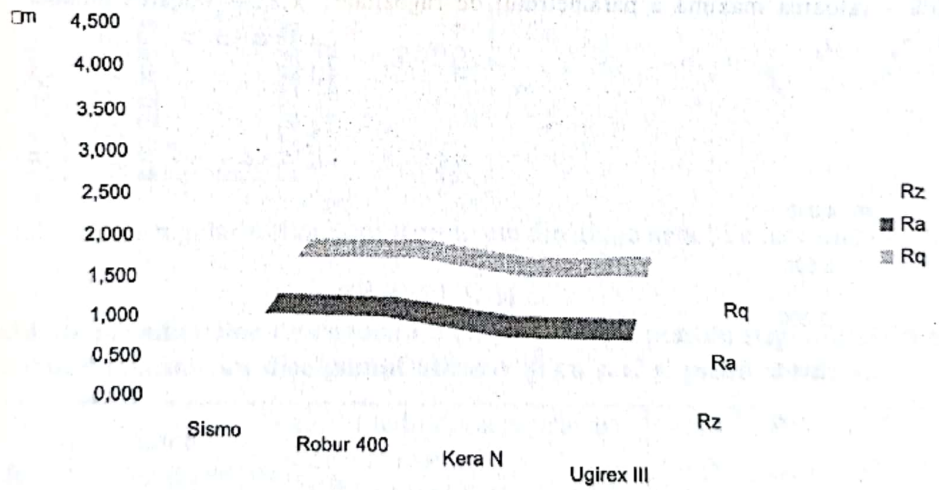


Fig. 7. Variaţia valorilor medii ale parametrilor de rugozitate (R_z, R_a şi R_q) pentru epruvetele lustruite electrolitic

- după lustruirea mecanică cu disc gumat abraziv, cele mai mici valori s-au obţinut la aliajele Co-Cr-Mo, valori medii pentru aliajele Ni-Cr şi cele mai mari pentru aliajele pe bază de titan; dispersia rezultatelor este largă, deoarece: R_a (Kera N) = 62,07% · R_a (Biotan);
- valorile cele mai mici pentru (R_a) după lustruirea mecanică cu puf şi pastă abrazivă, sunt obţinute la aliajele Ni-Cr, valori medii pentru aliajele Co-Cr-Mo şi cele mai mari pentru aliajele pe bază de titan; dispersia rezultatelor este mai restrânsă, deoarece: R_a (Kera N) = 49,56%

Scanned with OKEN Scanner

· R_a (Biotan);
- după lustruirea electrolitică, se obţine o dispersie mică a valorilor între aliajele Co-Cr-Mo şi Ni-Cr, iar R_a (Sismo) = 37,73% · R_a (Ugirex III).

• Abaterea medie pătratică (R_q) a profilului microneregularităţilor suprafeţelor plane lustruite mecanic şi electrolitic
- după lustruirea mecanică cu disc gumat abraziv, cele mai mici valori s-au obţinut la aliajele Co-Cr-Mo, valori medii pentru aliajele Ni-Cr şi cele mai mari pentru aliajele pe bază de titan; dispersia rezultatelor este largă, deoarece: R_q (Robur 400) = 61,05% · R_q (Biotan);
- valorile cele mai mici pentru (R_q) după lustruirea mecanică cu puf şi pastă abrazivă, sunt obţinute la aliajele Ni-Cr, valori medii pentru aliajele Co-Cr-Mo şi cele mai mari pentru aliajele pe bază de titan; dispersia rezultatelor este mai restrânsă deoarece: R_q (Kera N) = 43,75% · R_q (Biotan);
- după lustruirea electrolitică se menţine o dispersie considerabilă a valorilor specifice între aliajele Co-Cr-Mo şi Ni-Cr, când R_q (Sismo) = 38,36% · R_q (Ugirex III).

CONCLUZII

Pe baza rezultatelor obţinute prin măsurători ale rugozităţii efectuate pe aceeaşi direcţie longitudinală a unei suprafeţe plane, se pot formula unele concluzii generale:
- au fost studiate şase mărci de aliaje aparţinând la trei clase de aliaje nenobile, cu utilizare frecventă în protetica dentară;
- probele prelevate din fiecare aliaj au fost lustruite prin trei tehnici: lustruire mecanică cu disc gumat abraziv, lustruire mecanică cu puf şi pastă abrazivă şi lustruire electrolitică;
- rugozitatea suprafeţei lustruite a fost evaluată prin trei mărimi simplificatoare specifice: R_z, R_a şi R_q;
- analiza valorilor medii determinate evidenţiază aspecte tehnice importante:

• pentru toate aliajele, cea mai mică rugozitate se obţine după lustruire mecanică cu puf şi pastă abrazivă, iar cea mai mare rezultă după lustruirea electrolitică;
• lustruirea mecanică cu disc gumat abraziv şi cea electrolitică sunt recomandate aliajelor Co-Cr-Mo;
• lustruire mecanică cu puf şi pastă abrazivă este destinată aliajelor Ni-Cr şi celor pe bază de titan.

- diferenţele remarcabile dintre valorile rugozităţii obţinute prin lustruirea mecanică şi cea electrolitică pot fi explicate prin natura mecanismelor specifice celor două procese: deformarea plastică prin fluaj a microneregularităţilor profilului – pentru lustruirea mecanică cu puf şi pastă abrazivă, respectiv descompunerea anodică a vârfurilor microneregularităţilor – pentru lustruirea electrolitică;
- se constată că alunecarea datorată fluajului va asigura un grad de netezire a suprafeţei superior, comparativ cu cel rezultat prin descompunerea anodică.

BIBLIOGRAFIE

1. Ghiban B, Borţun C-M. *Aliaje dentare de cobalt*. Bucureşti: Ed. Printech, 2009.
2. SR EN ISO 4287-2003/AC:2009 ver. eng. *Specificaţii geometrice pentru produse (GPS). Starea suprafeţei: Metoda profilului. Termeni, definiţii şi parametri de stare ai profilului.*
3. Stelea O, Panaite Şt, Morariu C. *Metalurgie stomatologică şi biomateriale*. Iaşi: Ed. Apollonia, 2000.
4. Craig RG. *Materiale dentare restaurative*. Bucureşti: Ed. All Education, 2001.
5. **** Portable surface roughness tester, Surftest SJ-301. User's Manual*. Mitutoyo. On line at: http://www.mitutoyo.com/pdf/1988_SJ-301.pdf

Scanned with OKEN Scanner

STUDIU DE ANALIZĂ COMPARATIVĂ SEM A INTERFEŢEI RĂŞINĂ DIACRILICĂ COMPOZITĂ-SMALŢ ÎN CAVITĂŢI PREPARATE MECANIC ŞI KINETIC CU LASER

Irina Bamboi [1], Cătălina Iulia Săveanu[2], I. Dănilă[2], H. Chiriac[3], Carmen Gherasim[3]

1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
3. Disciplina de Prevenţie Oro-Dentară
3. Institutul Naţional de Cercetare Dezvoltare pentru Fizică Tehnică IFT Iaşi

SEM COMPARATIVE ANALYSIS OF THE COMPOSITE DIACRYLIC RESIN-ENAMEL INTERFACE IN LASER AND BUR PREPARED CAVITIES (Abstract): The aim of this study was to demonstrate that the size of the hybrid layer (HL) in the prepared enamel mechanic (M) and kinetic (K) with laser (WaterlaseMDBiolase), evaluated by scanning electron microscopy (SEM) restored with two types of resin composite is different. **Material and method**: The study was realized *in vitro* on a sample of 40 extracted human premolar and molars teeth for orthodontic or periodontal reasons. The teeth were divided at random into equal four groups (Gr). There has been Class I cavities with a depth of 2 mm (M) at high and low speed with cylindrical diamond No.1 and globular carbide and (K) peaks MZ6-5, 5W+20 Hz 30% water 60% air. The teeth were restored using 3M™ Schotchbond Etch, 3M™Single Bond Dental Adhesive System: Gr.1: (K)(n=10)-3M™Filtekflow; Gr.2: (K)(n=10)3M™FiltekZ250; Gr.3: (M)(n=10)3M™Filtekflow; Gr.4: (M)(n=10)3M™FiltekZ250. The materials were placed in a single layer and photoactivate source LED SmartLite (Dentsply), termocycling 500cycles (5^0-55^0), stored (48h), cut lengthwise (diamond), polished, conditioned (H3PO4-37% -5s) analyzed by SEM (JEOLJSM 6390), SPSS 13.00 statistically analyzed (ANOVA, p = 0.05). **Results**: Analysis of the (HL) has highlighted differences between groups p = 0.05 average size (HL) being Gr.1; 20.80 (± 0.72)μm, Gr.2; 4.034 (± 0.0076)μm,, Gr.3, 14.13 (± 0.63)μm, Gr.4, 1,43 (± 0.16)μm. Value size (HL) was influenced by the cavity preparation method for samples prepared by laser p=0,005 in terms of size and in advantage of mechanical preparations in terms of quality (HL). Also the value of (HL) size was influenced by the type of material used in advance Gr.2 p= 0.0017. **Conclusions**: The sealing of cavity depends more on the creep of materials and less on the type of preparation. Permission was obtained from a institutional ethical committee of "Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi and that subjects gave written, informed consent). Founding source: CNCSIS-Project: No. 2669/2008. **Key words**: COMPOSITE RESIN, LASER, SEM.

Scopul acestui studiu a fost analiza comparativă prin microscopie electronică cu baleiaj a stratului hibrid în cavităţi de clasa a I-a preparate mecanic(M) şi kinetic (K) – LASER (WaterlaseMD-Biolase), restaurate cu răşină compozită hibridă 3M™ Filtek Z250 si Filtek flow 3M™.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost realizat "in vitro" pe 40 de dinţi umani premolari şi molari, extraşi prin obţinerea consimţământului informat al acestora din motive ortodontice sau parodontale.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I
Statistica descriptivă a grupurilor studiate

Descriptive Statistics

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean		Std.	Variance
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic	Statistic
GR.1 FILTEK FLOW-LASER	10	3,38	18,56	21,94	20,8080	,40227	1,27209	1,618
GR.2 FILTEK Z250-LASER	10	,33	3,85	4,18	4,0340	,03899	,12331	,015
GR.3 FILTEK-FLOW-MECHANICAL	10	3,41	12,64	16,05	14,3190	,34511	1,09132	1,191
GR.4 FILTEK Z250-MECHANIC/	10	,82	1,19	2,01	1,4340	,08999	,28457	,081
Valid N (listwise)	10							

Dinţii au fost împărţiţi în mod aleatoriu în două grupuri egale la care s-au realizat cavităţi de clasa I de formă dreptunghiulară cu o profunzime de 2mm acţionate în interiorul unui şablon pentru a obţine cavităţi de volum aproximativ egal: Gr. 1,2 - cavităţi preparate mecanic la viteze înalte şi joase cu freze diamantate cilindrice şi freze extradure globulare nr.1 şi Gr. 3,4 – cavităţi preparate kinetic - laser(Waterlase Biolase MD) cu vârfuri de zirconiu MZ6-5, la 5W+20 Hz cu 30% apă si 60% aer acţionate de asemenea în interiorul unui şablon. Materialele de restaurare utilizate au fost: 3M™ Filtek Z250 ESPE), 3M ™Schotchbond etchant, 3M ™ Single Bond Dental Adhesive System. Pentru fotoactivarea materialelor s-a utilizat sursa de fotoactivare luminoasă LED SmartLite (Dentsply). Obturarea dinţilor s-a realizat astfel: Gr.1 : (K) (n=10)-3M™Filtekflow ; Gr.2 : (K)(n=10) 3M™FiltekZ250 ; Gr.3 : (M)(n=10)3M™ Filtekflow ; Gr.4 : (M)(n=10)3M™Filtek Z250. Probele au fost termociclate 500cicli (5^0-55^0) şi păstrate în flacoane cu ser fiziologic până la prepararea probelor pentru analiză (maxim 48 de ore), apoi au fost secţionaţi longitudinal cu discuri diamantate, spălaţi cu alcool de 90^0 pentru a îndepărta stratul de răşină nepolimerizată. Secţiunile rezultate au fost prelucrate şi lustruite cu discuri de hârtie, gume şi paste abrazive cu granulaţie descrescătoare, spălate cu apă distilată timp de 2 minute, demineralizate superficial cu H3PO4 35% timp de 5 secunde pentru a se îndepărta smear-layerul şi au fost apoi spălate timp de 2 minute cu apă distilată. Analiza probelor s-a realizat prin microscopie electronică scanată SEM (JEOLJSM 6390A) iar rezultatele au fost procesate cu ajutorul programului SPSS 14.0 pentru Windows şi a testului statistic ANOVA la un prag de semnificaţie de $p = 0.05$.

REZULTATE

Analiza ultrastructurală a stratului hibrid a pus în evidenţă diferenţe semnificative din punct de vedere statistic între grupuri $p = 0.05$, media dimensiunii stratului hibrid fiind de 20.80 ($\pm$ 0.72)μm pentru Gr.1 de 4.034 ($\pm$ 0.0076)μm pentru Gr. 2, de 14.13 ($\pm$ 0.63)μm pentru Gr. 3 şi de 1,43 ($\pm$ 0.16)μm pentru Gr.4 : (Tab. I, II, III, Fig.1). De asemenea grosimea stratului hibrid a fost influenţată de tipul de material de obturaţie utilizat, Gr. 2 prezentând valorile cele mai bune $p= 0.0017$.

Aspectul interfeţei smalţ - răşină compozită în cavităţi preparate cu LASER: A-GR.1 SEM X 1300–interfaţa smalţ/ compozit Filtek flow (3MESPE). Se observă o intricare optimă a materialului în substructura dentară cu o grosime crescută a stratului hibrid ; B- GR.2 SEM X 3300–inter-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL II

Multiple comparaţii între grupuri

Dependent Variable: HYBRID LAYER

Bonferroni

(I) GROUPS	(J) GROUPS	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
GR.1.FILTEK-FLOW LASER	GR.2 FILTEK-Z250 LASER	16,77400*	,38114	,000	15,7099	17,8381
	GR.3 FILTEK-FLOW - MECHANICAL	6,48900*	,38114	,000	5,4249	7,5531
	GR.4 FILTEK-Z250 - MECHANICAL	19,37400*	,38114	,000	18,3099	20,4381
GR.2 FILTEK-Z250 LASER	GR.1.FILTEK-FLOW LASER	-16,77400*	,38114	,000	-17,8381	-15,7099
	GR.3 FILTEK-FLOW - MECHANICAL	-10,28500*	,38114	,000	-11,3491	-9,2209
	GR.4 FILTEK-Z250 - MECHANICAL	2,60000*	,38114	,000	1,5359	3,6641
GR.3 FILTEK-FLOW - MECHANICAL	GR.1.FILTEK-FLOW LASER	-6,48900*	,38114	,000	-7,5531	-5,4249
	GR.2 FILTEK-Z250 LASER	10,28500*	,38114	,000	9,2209	11,3491
	GR.4 FILTEK-Z250 - MECHANICAL	12,88500*	,38114	,000	11,8209	13,9491
GR.4 FILTEK-Z250 - MECHANICAL	GR.1.FILTEK-FLOW LASER	-19,37400*	,38114	,000	-20,4381	-18,3099
	GR.2 FILTEK-Z250 LASER	-2,60000*	,38114	,000	-3,6641	-1,5359
	GR.3 FILTEK-FLOW - MECHANICAL	-12,88500*	,38114	,000	-13,9491	-11,8209

*. The mean difference is significant at the .05 level.

TABELUL III

Testul de omogenitate a varianţelor

HYBRID LAYER

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
11,489	3	36	,000

faţa smalţ/ compozit Filtek Z250 (3MESPE). Se observă o intricare optimă a materialului în substructura dentară dar cu o grosime considerabil mai mică a stratului hibrid comparativ cu răsina Filtek flow (3MESPE).

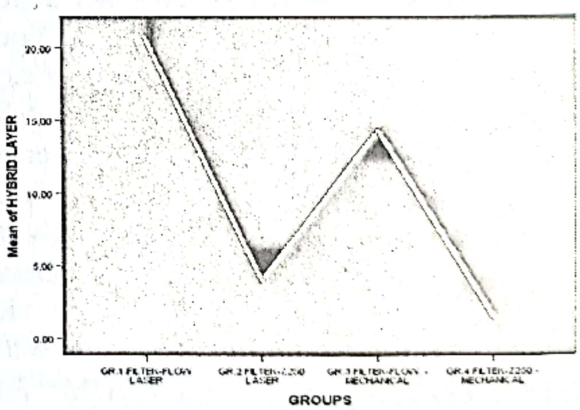


Fig. 1. Reprezentarea grafică a mediei dimensiunii stratului hibrid

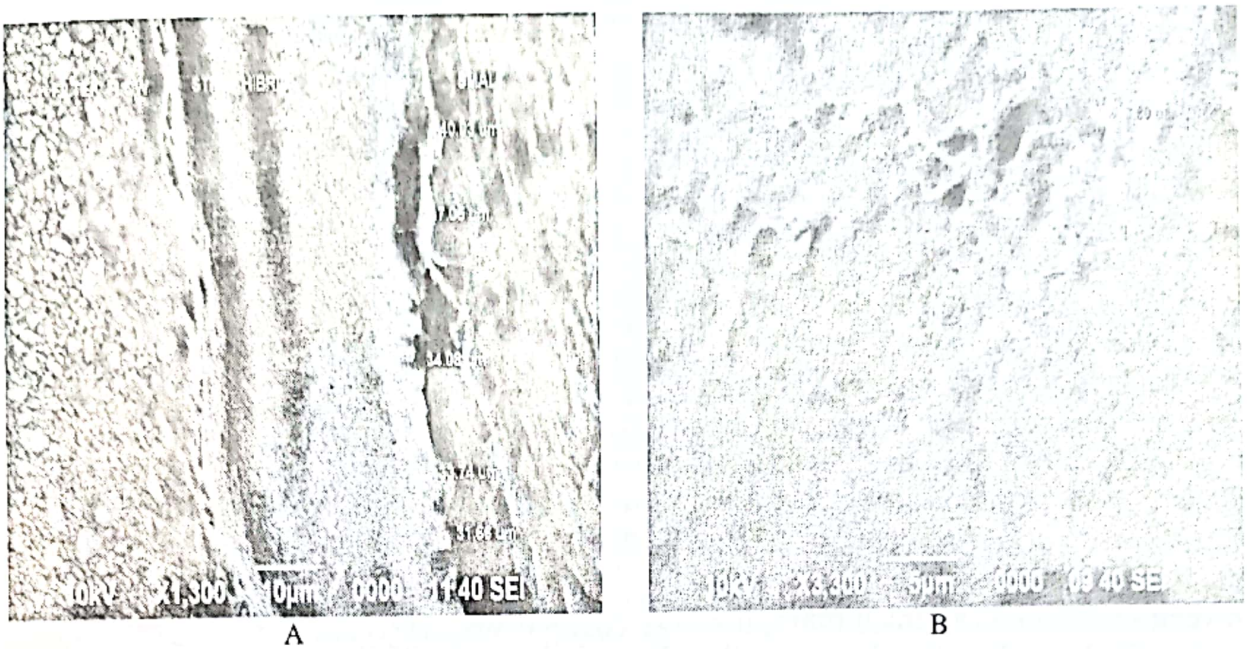
TABELUL IV

Testul ANOVA de comparare a datelor

HYBRID LAYER

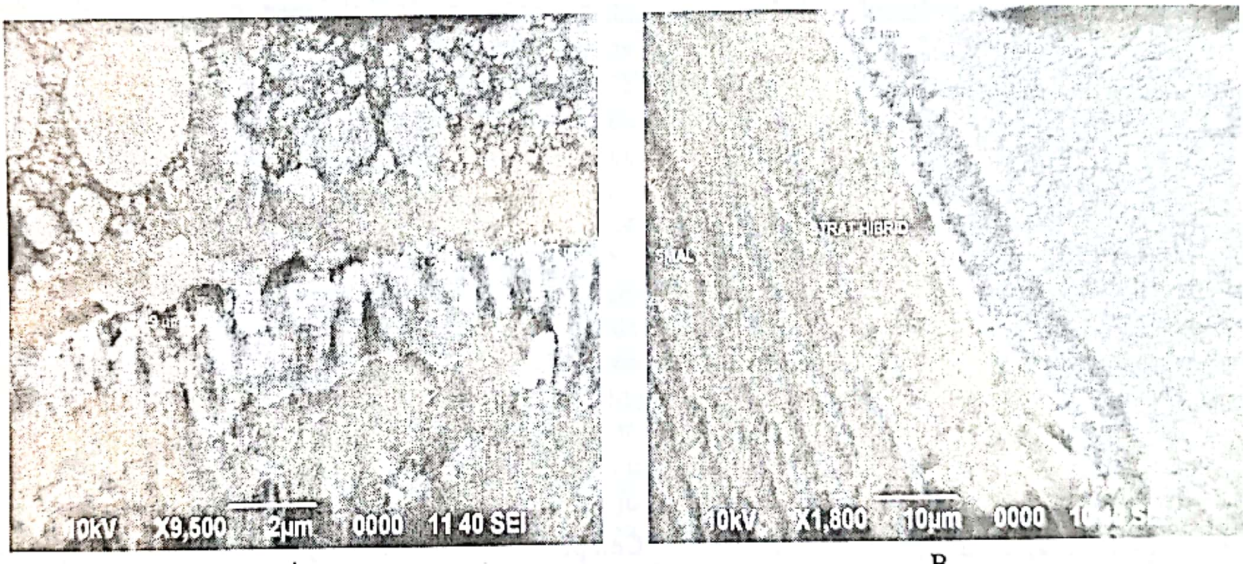
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2443,476	3	814,492	1121,352	,000
Within Groups	26,149	36	,726		
Total	2469,625	39			

Scanned with OKEN Scanner



A B

Fig. 2



A B

Fig. 3

Aspectul interfeţei smalţ - răşină compozită în cavităţi preparate meanic A- GR.3 SEM X 5500- interfaţa smalţ/ compozit Filtek flow (3MESPE). Se observă o intricare optimă a materialului în substructura dentară cu o grosime scăzută dar constantă şi un strat hibrid uniform ; B- Gr.4 SEMX1800 – interfaţă smalţ/ compozit Filtek Z250 (3MESPE). SEM X 1800 . Se observă o intricare optimă a materialului în substructura dentară.

DISCUŢII

Adeziunea biomaterialelor la structurile dure dentare este rezultatul combinării mai multor mecanisme realizându-se o adeziune chimică (legături primare între adeziv si aderent), adeziune fizică (legături secundare, eficientă când distanţa dintre materiale este foarte mică) şi adeziune mecanică (penetrarea materialului în structurile dure dentare la nivel micrometric sau chiar nanometric. Evaluând capacitatea de intricare a materialului de obturaţie în substructura

Scanned with OKEN Scanner

dentară am concluzionat că materialul 3M™ Filtekflow realizează o grosime a stratului hibrid mult mai mare în comparaţie cu 3M™ FiltekZ250: 20,80 (laser) şi 14,31 (mecanic) faţă de 4,03 (laser) şi 1,43 (mecanic) (Fig.2,3).

Studiul nostru a arătat că dimensiunea stratului hibrid a fost influenţată de metoda de preparare a smaltului, cavităţile preparate cu laser (Waterlase Biolase MD) prezentând o intricare optimă.

Din punct de vedere calitativ am concluzionat faptul că prepararea mecanică spre deosebire de cea laser a determinat obţinerea unui strat hibrid uniform distribuit la nivelul interfeţei RDC-smalţ, cavităţile preparate fiind astfel mai puţin susceptibile la microinfiltraţie. Rezultatele obţinute sunt susţinute de alte studii de specialitate care au evidenţiat că prepararea laser nu creşte adeziunea materialelor de obturaţie la smalţ şi nici nu ajută la scăderea gradului de microinfiltraţie (1,2,3).

În ceea ce priveşte microinfiltraţia diferitor materiale de restaurare cu structură nanometrică aplicate în cavităţi de clasa V preparate prin metode mecanice şi kinetice-laser, studiile internaţionale au demonstrat faptul că aceasta a fost mai mare la nivelul cavităţilor preparate cu laser decât cea de la nivelul cavităţilor preparate mecanic, indiferent de materialul de obturaţie utilizat (4,5).

Rezultatele prezentate mai sus sunt contrazise de studiul realizat de Yazici în 2009 care susţinea că prin ambele metode de preparare, mecanic şi kinetic, s-au realizat cavităţi care s-au comportat similar, cu rezultate excelente (6).

CONCLUZII

Permeabilitatea tisulară şi gradul de difuzibilitate a materialului reprezintă factori esenţiali pentru hibridizarea răşinilor în smalţ. Studiul nostru a evidenţiat faptul că sigilarea cavităţilor depinde mai mult de capacitatea de intricare a materialului de obturaţie în substructura dentară decât de tipul preparaţiei.

Variaţii ale morfologiei stratului hibrid au fost puse în evidenţă între grupuri dar şi în cadrul aceluiaşi grup la nivelul fiecărei mostre.

Indiferent de grupul studiat, adeziunea la smalţ s-a dovedit optimă din punct de vedere calitativ, prezenţa dehiscenţelor şi a stratului hibrid inconstant remarcându-se în special în cazul probelor preparate cu laser.

BIBLIOGRAFIE

1. Armengol V, Jean A, Weiss P, Hamel H. Comparative in vitro study of the bond strength of composite to enamel and dentine obtained with laser irradiation or acid-etch. *Lasers in Medical Science* 1999; 14(3):207-215.
2. Marotti J, Geraldo-Martins R, Bello-Silva MS, de Paula CE, Apel C. Influence of etching with erbium, chromium: yttrium-scandium-gallium-garnet laser on microleakage of class V restoration. *Lasers in Medical Science* 2010; 25(3): 325-329.
3. Krmek SJ, Bogdan I, Simeon P, Mehièić PG, Katanec D. A three-dimensional evaluation of microleakage of class V cavities prepared by the very short pulse mode of the erbium: yttrium-aluminium-garnet laser. *Lasers in Medical Science* 2010; 25(6): 823-828.
4. Ozel E, Korkmaz Y, Attar N, Bicer CO, Firatli E. Leakage pathway of different nano-restorative materials in class V cavities prepared by Er: YAG laser and bur preparation. *Photomedicine and Laser Surgery* 2009; 27(5): 783-789.
5. Korkmaz Y, Ozel E, Attar N, Bicer CO, Firatli E. Microleakage and scanning electron microscopy evaluation of all-in-one self-etch adhesives and their respective nanocomposites prepared by erbium: yttrium-aluminum-garnet laser and bur. *Lasers in Medical Science* 2010; 25(4): 493-502.
6. Yazici AR, Baseren M, Gorucu J. Clinical comparison of bur- and laser-prepared minimally invasive occlusal resin composite restorations: two-year follow-up. *Lasers Surg Med* 2009; 41: 454-462.

Scanned with OKEN Scanner

FLAVONOIDELE – COMPONENTE BIOACTIVE DIN SUCURI DE FRUCTE

Camelia Diaconu Harapu[1], Anca Miron[2], Magdalena Cuciureanu[3], Rodica Cuciureanu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1. Disciplina de Chimia mediului şi alimentului
2. Disciplina de Farmacognozie
Facultatea de Medicină dentară
3. Disciplina de Farmacologie

FLAVONOIDS - BIOACTIVE COMPOUNDS IN FRUITS JUICE (Abstract): Since 1989, grapefruit juice is reported to modify, with clinical implications, the pharmacokinetic of a series of drugs such as calcium channel blockers that are dihydropyridine derivates and/or some HMGCoA reductase inhibitors. All these drugs are metabolized to a large extent by the most abundant human isoform of cytocrome P450, CYP3A4. Grapefruit inhibits the cytocrome P450 3A4 enzyme system responsible for the oxidative metabolism of many orally administered drugs. The most important compounds of GFJ considered to be involved in the pharmacokinetic interaction are flavonoids (naringin, naringenin, narirutin, quercetin, kaempferol, hesperidin, neohesperidin, didymin, and poncirin), furanocoumarins (6',7'-dihydroxy-bergamottin, bergamottin, bergamottin-6',7'-epoxide, bergapten, epoxy-bergamottin) and sesquiterpens (nootkatone). **Material and method**: The experimental researches had as object the comparative study of total content of flavonoidic compounds, like naringin in different fruit juices: citric fruit (white, pink and red grapefruit), apples, pears - industrial or laboratory prepared juices (by squeezing). They praised a different content in flavonoidic compounds for citric and for the rest of analyzed fruits. **Results**: For grapefruit juices the concentrations in flavonoidic compounds are higher in total fruit juice: 143.86 mg/100 mL in red, 131.47 mg/100 mL in pink and 84.21 mg/100 mL in white grapefruit juice. In juice prepared from fruit pulp, the concentrations were 81.92 mg/100 mL, 108.23 mg/100 mL and 65.76 mg/100 mL, respectively. The content in naringin, the most important flavanone in citrus fruit, varied between 1.98 and 51.2 mg/100 mL juice. **Key words**: GRAPEFRUIT, FLAVONOID, NARINGIN, PHARMACOKINETIC INTERACTION

Produsele alimentare de origine vegetală conţin, pe lângă componentele cu rol biologic cunoscut, indispensabile în alimentaţia omului (macro- şi micronutrienţi), şi alte substanţe (pigmenţi naturali, acizi organici, enzime, uleiuri volatile) în concentraţii foarte mici care pot îndeplini, în aliment sau în organism, roluri specifice. Aceste substanţe sunt denumite cu un termen generic "substanţe bioactive"; trebuie precizat că o parte dintre acestea prezintă interes nutriţional şi se numesc "fiziologic active", iar altă parte prezintă, mai ales interes terapeutic (in domeniul fitoterapiei) - substanţe "farmacologic active"(1).

Sucul de grapefruit (SGF) este consumat frecvent pentru gustul său plăcut, pentru valoarea nutritivă, dar şi pentru aportul de substanţe bioactive (flavone, furanocumarine, vitamine). Tradiţional, sucul de grapefruit este consumat pentru acţiuni multiple: antioxidant, antinitrozaminic, antiseptic, cardiotonic, detoxifiant, hipocolesterolemiant, sedativ, stomahic (2,3). Studii experimentale

Scanned with OKEN Scanner

(4,5) au sugerat că sucul de grapefruit reduce formarea plăcilor aterosclerotice şi inhibă proliferarea unor celule canceroase (cancer mamar, pulmonar, de colon). Recent au fost publicate numeroase date care confirmă acţiunea hipocolesterolemiantă a componentelor bioactive din sucul de grapefruit (6,7).

Existenţa interacţiunii între sucul de grapefruit şi unele medicamente blocante ale canalelor de calciu (felodipina şi nifedipina) a fost evidenţiată din întâmplare în anul 1991, în urma unui studiu al interacţiunii etanol-medicament în care sucul de grapefruit a fost utilizat ca vehicul pentru alcoolul folosit în studiu (8). De atunci au fost publicate rezultatele a numeroase studii privind interacţiunea sucului de grapefruit cu diferite medicamente şi importanţa clinică a acestora, mecanismul interacţiunii, componentele bioactive din produsul alimentar responsabile de producerea interacţiunii (2).

Medicamentele care interacţionează cu sucul de grapefruit sunt supuse în organism unui metabolism oxidativ, sub acţiunea citocromului P450, în peretele intestinal sau în ficat. Sucul de grapefruit conţine flavonoide care afectează sistemul citocrom P450 (CYP), în special izoenzimele CYP1A2 şi CYP3A4, prin ataşare la izoenzimă, ca substrat, şi astfel este afectată prima etapă a metabolismului prin inactivare directă sau prin inhibarea enzimei. Efectul major asupra enzimelor CYP constă într-o inhibare selectivă a CYP3A4 din intestinul subţire (9). Intensitatea interacţiunii dintre sucul de grapefruit şi medicamente din clase terapeutice diferite, cu structuri chimice variate, este influenţată de modul de preparare al sucului (pulpa, pulpă şi albena, fruct integral) şi de varietatea de fruct (3,10,11) utilizată (grapefruit alb, roz sau roşu).

În prezent este confirmat faptul că şi alte componente bioactive din produse de origine vegetală (legume, fructe, plante medicinale), pot interacţiona cu unele medicamente. Astfel, Banfield et al. (12) a evidenţiat modificarea marcantă a parametrilor farmacocinetici (aria de sub curbă, concentraţia maximă, timp de înjumătăţire) la administrarea simultană la subiecţi umani de fexofenadină şi suc de mere. Concluzia care de desprinde din aceste rezultate este aceea că se impune o nouă abordare privind interacţiunile dintre medicamente şi sucurile din produse vegetale.

Cercetările experimentale prezente au ca obiectiv studiul comparativ al conţinutului total în flavonoide, respectiv în naringină pentru diferite sucuri de fructe : citrice (grapefruit alb, roz şi roşu, portocale, mandarine), mere, pere - preparate industrial sau în laborator.

MATERIAL ŞI METODĂ

Probe de analizat

Probele supuse analizei (tab. I) au fost sucuri de grapefruit (alb, roz şi roşu), de portocale, de mandarine, de pere şi de mere - preparate industrial (din comerţ) sau în laborator, utilizând storcătorul de fructe. Sucurile de citrice preparate în momentul utilizării (în laborator) s-au realizat în trei variante : suc din pulpa fructului (I), din pulpa fructului şi albena (II) şi din fructul integral (III). Sucurile preparate industrial au fost achiziţionate din reţeaua comercială a oraşului Iaşi.

Studiul cromatografic

Identificarea flavonoidelor din sucurile de fructe s-a realizat prin cromatografie pe strat subţire pe suport de silicagel, în sistem ascendent (metoda standardului extern). Ca substanţe de referinţă s-au utilizat rutozida şi naringina.

Determinarea cantitativă a flavonoidelor

Determinarea conţinutul total în flavonoide exprimat în naringină s-a realizat prin tehnica prezentată în Farmacopeea Română, ediţia a X-a, monografia *Cynarae folium* (13). Calculul conţinutului în flavonoide al

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

Probele de sucuri de fructe analizate

Nr. probei	Denumirea probei	Nr. probei	Denumirea probei
1	Suc grapefruit roşu I*	14	Suc portocale I*
2	Suc grapefruit roşu II*	15	Suc portocale II*
3	Suc grapefruit roşu III*	16	Suc portocale III*
4	Suc grapefruit roz I*	17	Nectar portocale cu pulpă (Santal)**
5	Suc grapefruit roz II*	18	Suc mandarine I*
6	Suc grapefruit roz III*	19	Suc mandarine II*
7	Suc grapefruit alb I*	20	Suc mandarine III*
8	Suc grapefruit alb II*	21	Suc mandarine 100%**
9	Suc grapefruit alb III*	22	Suc mere*
10	Suc grapefruit alb (Fortuna)**	23	Suc de mere 100% (Cappy)**
11	Suc grapefruit roşu (Costa)**	24	Suc pere *
12	Suc grapefruit alb (Hortex)**	25	Suc pere 100% (Santal)**
13	Nectar grapefruit roşu cu pulpă (Tymbark)**		

* preparat în laborator ** procurat din comerţ

probelor de suc, exprimat în mg naringină/ 100 mL s-a realizat cu ajutorul curbei de calibrare trasate în prealabil, pentru domeniul de concentraţii 0-50 μg. Separarea flavonoidelor din probele de sucuri de fructe în vederea determinării spectrofotometrice s-a realizat prin tratare cu metanol anhidru (1 : 1, v/v) şi centrifugare timp de 15 minute la 3000 RTM. Cotă parte din lichidul supernatant a fost prelucrat în modul indicat la trasarea curbei de etalonare.

Determinarea conţinutului în naringină

Pentru probele de suc de fructe luate în studiu s-a determinat conţinutul în naringină prin metoda aplicată la determinarea flavonoidelor totale după separarea acesteia prin cromatografie preparativă pe strat subţire (standard extern), pe suport de poliamidă, cu dublă developare în sistemul de solvenţi metanol – nitrometan (2 : 5). Revelarea cromatoplăcilor s-a realizat cu soluţie de triclorură de aluminiu 1% în alcool etilic şi expunere la lumină Wood. Banda corespunzătoare naringinei a fost raclată de pe placa cromatografică, adusă într-o eprubetă uscată şi extrasă cu 1,5 – 2 ml amestec metanol - etilenglicol - apă - hidroxid de sodiu 4N (25 : 22,4 : 2,6 : 1). Calculul conţinutului în naringină al probelor de sucuri

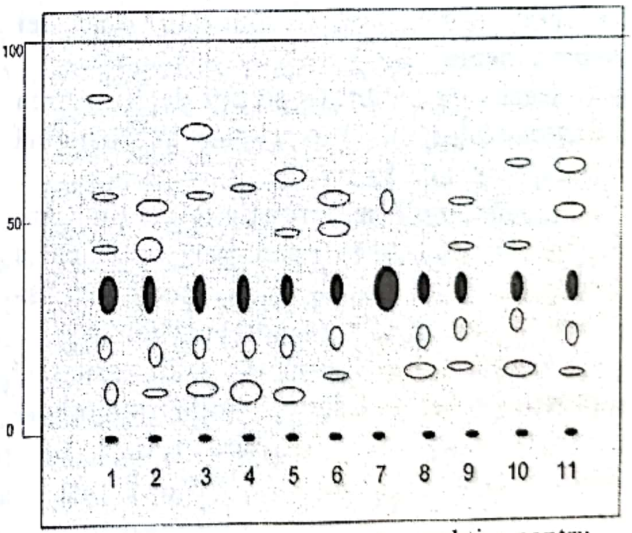


Fig. 1. Cromatograma pe strat subţire pentru flavonoide în sucuri de citrice. Suport : plăci cromatografice Polyamide P-6, 20/20cm ; Sistem de solvenţi : metanol – nitrometan (2 : 5) ; Revelare : triclorură de aluminiu, soluţie 1% în alcool etilic şi expunere la lumină Wood. Legenda : 1. Proba 3 ; 1. Proba 6 ; 3. Proba 9 ; 4. Proba 10 ; 5. Proba 11 ; 6. Proba 13 ; 7. Naringina etalon ; 8. Proba 16 ; 9. Proba 17 ; 10. Proba 20 ; 11. Proba 21

Scanned with OKEN Scanner

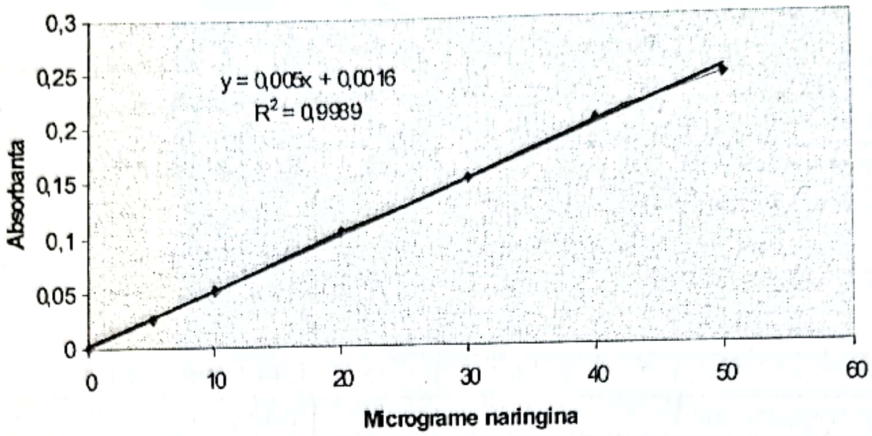


Fig. 2. Curba de calibrare pentru determinarea cantitativă a naringinei

analizate s-a realizat cu ajutorul curbei de calibrare trasate în prealabil, pentru intervalul de concentraţii 0 – 50 μg.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Tabloul cromatografic pentru identificarea prezenţei flavonoidelor în probele de sucuri de fructe este prezentat în fig. 1.

Spoturile corespunzătoare naringinei sunt suficient de delimitate şi au permis o bună separare a benzilor corespunzătoare acestei componente.

Curba de calibrare pentru determinarea flavonoidelor totale exprimate în naringină este prezentată în fig. 2.

Coeficientul de corelaţie R^2 obţinut are o valoare de 0,99899 care permite calculul conţinutului în naringină, respectiv în flavonoide totale al probelor analizate.

Conţinutul în flavonoide şi în naringină pentru probele de suc de grapefruit preparate în laborator este prezentat în fig. 3.

Se constată valori mai crescute ale flavonoidelor totale pentru sucul de grapefruit roşu preparat din fructul integral – 143,86 mg/100 mL; în sucurile preparate din pulpa fructului, concentraţiile variază de la 65,76 mg/100 ml pentru SGF alb la 108,23 mg/100 mL pentru SGF roz. Aceste valori sunt în concordanţă cu cele raportate de alţi autori (3,14,15) care au determinat în 9 sorturi diferite de suc concentraţii de flavonoide cuprinse între 19,44 şi 84,28 mg/100 mL.

Pentru sucurile de grapefruit preparate industrial (fig. 4) concentraţiile în flavonoide totale sunt cuprinse între 96,21 şi 102,54 mg/100 mL. Aceste valori sunt apropiate de cele determinate de alţi autori în sucuri preparate din fructul integral (14). Nectarul de grapefruit preparat industrial (proba 13) conţine 83,12 mg flavonoide la 100 mL produs.

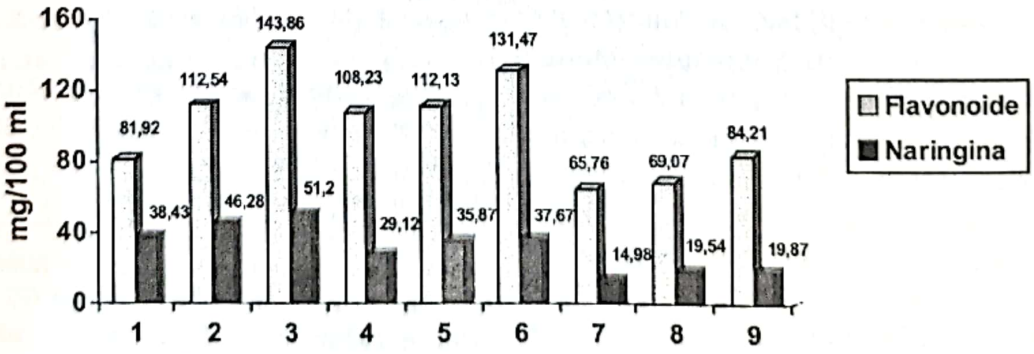


Fig. 3. Concentraţiile flavonoidelor totale şi ale naringinei în probele de suc de grapefruit preparate în laborator (probele 1-9)

Scanned with OKEN Scanner

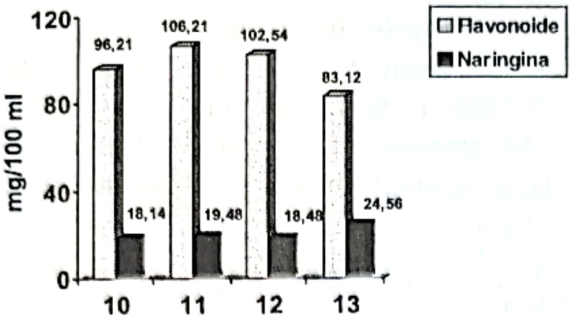


Fig. 4. Concentraţiile flavonoidelor totale şi ale naringinei în probele de suc de grapefruit preparate industrial (probele 10-13)

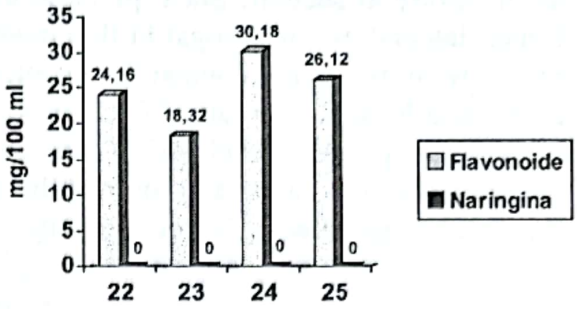


Fig. 6. Concentraţiile flavonoidelor totale în probele de suc de mere şi de pere (probele 22-25)

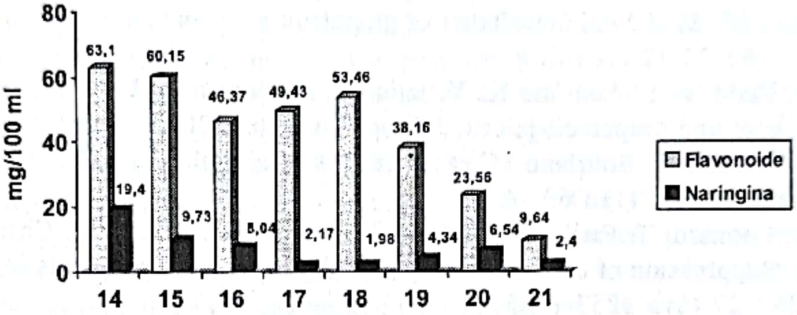


Fig. 5. Concentraţiile flavonoidelor totale şi ale naringinei în probele de suc de portocale şi de mandarine (probele 14-21)

În fig. 5 sunt prezentate concentraţiile flavonoidelor în sucurile de portocale şi de mandarine preparate în laborator sau procurate din comerţ. Pentru sucurile de portocale (probele 14-17) valorile concentraţiilor flavonoidelor variază între 46,37 mg/100 mL (suc de portocale preparat din pulpa fructului) şi 63,18 mg/100 mL (suc preparat din fructul integral). Pentru sucurile de mandarine (probele 18-22) valorile sunt ceva mai mici şi variază de la 9,64 mg/100 mL la sucul preparat industrial la 53,46 mg/100 mL la sucul preparat în laborator din fructul integral.

Pentru sucurile de pere şi de mere (fig. 6) s-au determinat concentraţii ale flavonoidelor totale cuprinse între 18,32 mg/100 mL şi 30,18 mg/100 mL produs.

Concentraţiile în naringină determinate în paralel cu conţinutul total în flavonoide (fig. 3-6) variază între 14,98 mg/100 mL pentru SGF alb preparat din pulpa fructului şi 51,20 mg/100 mL pentru SGF preparat din grapefruitul roşu, fructul integral. Sucurile de grapefruit preparate industrial (din fruct integral) conţin între 24,56 mg şi 29,48 mg naringină pentru 100 mL produs. Valorile conţinutului în naringină pentru probele de suc obţinute din portocale şi mandarine variază de la 1,98 mg/100 mL pentru sucul de mandarine preparat numai din pulpa fructului la 21,17 mg/100 mL pentru nectarul de portocale cu pulpă. În probele de sucuri de mere şi de pere nu a fost determinată naringina. Cromatografia pe strat subţire indică absenţa acestui compus din compoziţia sucurilor menţionate, rezultat în concordanţă cu datele din literatura de specialitate (16).

CONCLUZII

Determinarea conţinutului în flavonoide totale în sucuri de fructe (citrice, mere, pere) preparate industrial sau în laborator a evidenţiat valori diferite atât în funcţie de natura fructului, cât şi în funcţie de modul

Scanned with OKEN Scanner

de preparare al sucului. Sucul preparat din fructul integral este mai bogat în flavonoide, respectiv în naringină, comparativ cu sucul preparat din pulpa fructului.

Sucurile preparate industrial, din fruct integral, prezintă valori ale conţinutului în flavonoide apropiate de cele preparate în laborator. Diferenţele constatate între concentraţiile în componentele bioactive ale sucurilor de fructe explică intensitatea diferită a interacţiunilor farmacocinetice care se manifestă la administrarea simultană cu medicamente din clase terapeutice diferite.

BIBLIOGRAFIE

1. Gârban Z. *Nutriţia umană*. Ed. Didactică şi Pedagogică R.A., Bucureşti, 2000.
2. Kiani J, Imam SZ. Medicinal importance of grapefruit juice and its interaction with various drugs. *Nutr J* 2007; 6: 33-42.
3. Vanamala J, ReddivariL, Sun Yoo K. Variation in the content of bioactive flavonoids in different brands of oranfe and grapefruit juices. *J Food Comp Anal* 2006; 19 (2-3): 157-166.
4. Miller EG, Peacock JJ, Bourland TC et al. Inhibition of oral carcinogenesis by citrus flavonoids. *Nutr Cancer* 2008; 60 (1): 69-74.
5. Vanamala J, Leonardi T, Patil BS, Taddeo SS, Murphy ME, Pike LM, Chapkin RS, Lupton JR, Turner ND. Suppression of colon carcinogenesis by bioactive compounds in grapefruit. *Carcinogenesis* 2006; 27 (6): 1257-1265.
6. Patil BS. Functional components in citrus beverages. In: Shahidi F editor. *Nutraceutical Beverages, Chemistry, Nutrition and Health Effects*. American Chemical Society Symposium Series 871, Washington DC, 2004, 103-122.
7. Seon-Min J, Hae Kyung K, Hye-Jin K et al. Hypocholesterolemic and antioxidative effects of naringenin and its two metabolites in high-cholesterol fed rats. *Translational Res* 2007; 149 (1): 15-21.
8. Bailey DG, Spence, JD, Munoz C et al. Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet* 1991; 337: 268-269.
9. Bailey DG. Grapefruit juice-drug interaction issues. In: Boullata JI, Armenti VT editors. *Handbook of Drug-Nutrient Interactions*. Totowa: Humana Press, 2004, 175-195.
10. Gattuso G, Barreca D, Gargiulli C et al. Flavonoid composition of *Citrus* juices. *Molecules* 2007; 12: 1641-1673.
11. Bailey DG, Dresser GK, Kreeft JH et al. Grapefruit-felodipine interaction: effect of unprocessed fruit and probable active ingredients. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68 (5): 468-477.
12. Banfield C, Gupta S, Marino M et al. Grapefruit juice reduces the oral bioavailability of fexofenadine but not desloratadine. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (4): 311-318.
13. *** *Farmacopeea Română*, ediţia a X-a. Ed. Medicală, Bucureşti, 1993.
14. Ross SA, Ziska DS, Zhao K et al. Variance of common flavonoids by brand of grapefruit juice. *Fitoterapia* 2000; 71: 154-161.
15. Singh SV, Jain RK, Gupta A et al. Grapefruit: the last decade acquisitions. *Fitoterapia* 2000; 71: S29-S37.
16. Grotewold E. *The Science of Flavonoids*. New York: Springer, 2006.

Scanned with OKEN Scanner

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 4

THE STUDY OF AMINOPHENAZONE RADICAL CATION AND ITS INTERACTION WITH SOME ANTIOXIDANTS

Alina Monica Miftode[1], Alina Ştefanache[1], V. Dorneanu[2]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Pharmacy
1. Department of General and Inorganic Chemistry
2. Department of Analytical Chemistry

THE STUDY OF AMINOPHENAZONE RADICAL CATION AND ITS INTERACTION WITH SOME ANTIOXIDANTS (Abstract): The purpose of this study was to identify both the possibilities of *in vitro* generation of 1-phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolone (aminophenazone) radical cation (abbreviated $APH^{\bullet+}$) and the mechanisms of interaction with different antioxidants. **Material and method**: The chromophore radical cation $APH^{\bullet+}$ was obtained by oxidizing APH with ammonium persulfate. The stages of the oxidation reaction and the production of the intermediate compounds were studied by spectrophotometrical and potentiometric titration. As standard antioxidant there was used a catechin solution in distilled water with concentrations ranging between 50–250 μg/mL, in weak alkaline environment. **Results**: The oxidation of APH with ammonium persulfate developed in four stages, involving the production of some intermediate compounds with different colorations. A mechanism for this reaction has been proposed. The radical cation forms to an APH – ammonium persulfate molar ratio of 2 : 1. In the presence of an antioxidant (catechin) the radical cation $APH^{\bullet+}$ forms to a molar ratio APH–ammonium persulfate of 1 : 1, in weak alkaline environment. It has an absorbtion maxima at $\lambda = 540$ nm. The molar extinction coefficient of $APH^{\bullet+}$ at $\lambda = 540$ nm has been calculated. Its absorbance was proportional with catechin concentration in the range 50–250 μg/mL ($r^2 = 0.9988$). **Conclusion**: The APH–ammonium persulfate system can be used for spectrophotometric determination of total polyphenols in different systems. **Key words**: AMINOPHENAZONE, RADICAL CATION, ANTIOXIDANT, CATECHIN

The methods used for measurement of *in vitro* antioxidant activity are based on direct quantification of antioxidants in different systems or on measuring the ability of an antioxidant to scavenge free radicals generated through controlled chemical oxidation of some easily oxidable compounds.

As stable chromophore radicals there are widely used 2,2'-azinobis-(3-ethylbenzo- thiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS) and 2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH).

The spectrophotometric methods using these radicals measure the reduction of the radicals by an antioxidant, calculated as percentage inhibition of absorbance.

Trolox, a synthetic derivative of vitamin E, is the most often used antioxidant; the antioxidant activity is expressed as TEAC (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity), term that reflects the ability of the antioxidant to donate protons or electrons to scavenge the $ABTS^{\bullet+}$ radical, relative to the reactivity of Trolox as a standard (1–5).

These methods were used to determine antioxidant activity of foods, cosmetic products, biological liquids (6–9).

The aim of our research was to generate a new chromophore radical and to study the parameters that influence its stability in order to use oxidation intermediates as de-

Scanned with OKEN Scanner

TABLE I
Maximum absorbtion of the main oxidation products of APH with $(NH_4)S_2O_8$

Product	Reaction time (minutes)	Colour	λ_{max} (nm)
P_1	1	Blue	600
P_2	3	Violet	580
P_3	15	Red	540
P_4	30	Yellow	355

tection system for spectrophotometric assay of total phenolic content.

MATERIAL AND METHOD

The reagents used in the study of oxidation reaction of aminophenazone were: 1-phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolone (aminophena- zone - APH), ammonium persulfate - $(NH_4)_2S_2O_8$, catechin (trans-3,3',4',5,7-pentahydroxy flavan) with analytical purity and $NaHCO_3$ solution 5%.

The stoichiometry of APH with $(NH_4)_2S_2O_8$ oxidation reaction was carried out by spectrophotometric and potentiometric titration. The spectrophotometric titration was performed with a Hewlett Packard 8453 series UV-VIS spectrophotometer and the potentiometric titration was performed with an electronic pH-meter Seibold Wien, using the platinum electrode as the indicator electrode and the calomel electrode as the reference electrode.

RESULTS

The oxidation of APH with $(NH_4)S_2O_8$ developed in several stages, involving the production of intermediate compounds with different colorations: blue, violet, red, yellow.

The absorbtion spectrum showed the values of wavelengths where the absorbance of the intermediate products was highest (tab. I).

It has been determined the molar combination ratio APH : $(NH_4)S_2O_8$ through spectrophotometric titration for three of the main products (tab. II).

Through potentiometric titration of 0.1 M APH with 0.1 M $(NH_4)S_2O_8$ there has been established that the molar ratio APH : $(NH_4)S_2O_8$ in red compound is 2 : 1.

There has been studied APH interaction with some antioxidants, in order to obtain a detection system for the antioxidant activity. It has been found that polyphenols (catechins) react with APH in the presence of $(NH_4)S_2O_8$ [APH : $(NH_4)S_2O_8$ molar ratio of 1 : 1] in weak alkaline medium (pH=8-9), forming a red-orange compound, with maximum absorbance at λ = 540 nm.

A linear increase of the absorbance with increasing amounts of catechin was observed in the range 50-250 μg catechin/mL, respectively 0.216-1.080 μmols; correlation coefficient R^2=0.9988 (fig. 1).

Standard error of regression line (SE) = 0,009343; detection limit (DL) = 0,1884 μg/mL and limit of quantification (LOQ) = 0.6281 μg/mL

DISCUSSIONS

Previous researches have established that the intermediate product with red colour (P_3) is a radical cation. Its radicalic structure was determined by isolating the compound under the form of spin aduct through its precipitation with silicotungstic acid and analyzed through electron spin resonance (ESR).

From the experimental data we can conclude that the oxidation reaction of APH develops in several successive stages (fig. 2). In these reactions APH appeared as Ant. $N(CH_3)_2$.

In the first step APH is oxidized with

Scanned with OKEN Scanner

TABLE II
Molar ratio APH : $(NH_4)S_2O_8$

Volume of 0.01 M APH (mL)	λ (nm)	Volume of 0.01 M $(NH_4)S_2O_8$ at equivalence point (mL)	Molar ratio APH:$(NH_4)S_2O_8$
5.00	600 (P_1)	5.00	1:1
5.00	540 (P_3)	2.50	2:1
5.00	355 (P_4)	2.50	2:1

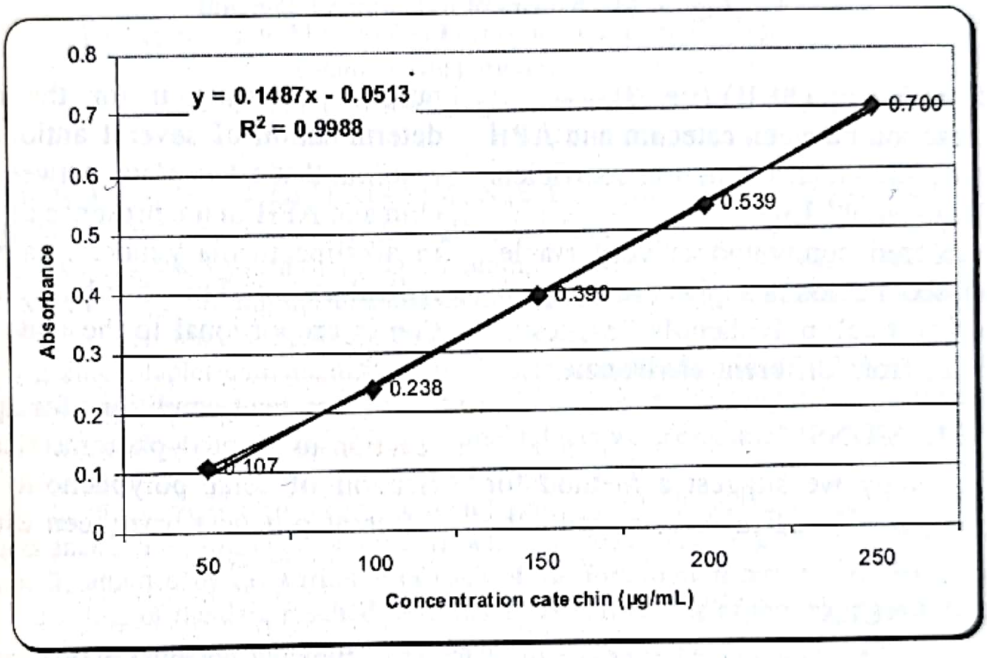


Fig. 1. The calibration curve

$$Ant.N(CH_3)_2 \overset{-2e}{\rightleftharpoons} Ant.\overset{+}{N}(CH_3)_2$$
$$P_1$$

$$Ant.\overset{+}{N}(CH_3)_2 + Ant.N(CH_3)_2 \rightleftharpoons 2Ant.\overset{\bullet+}{N}(CH_3)_2$$
$$P_3$$

Fig. 2. Mechanism of oxidation of APH

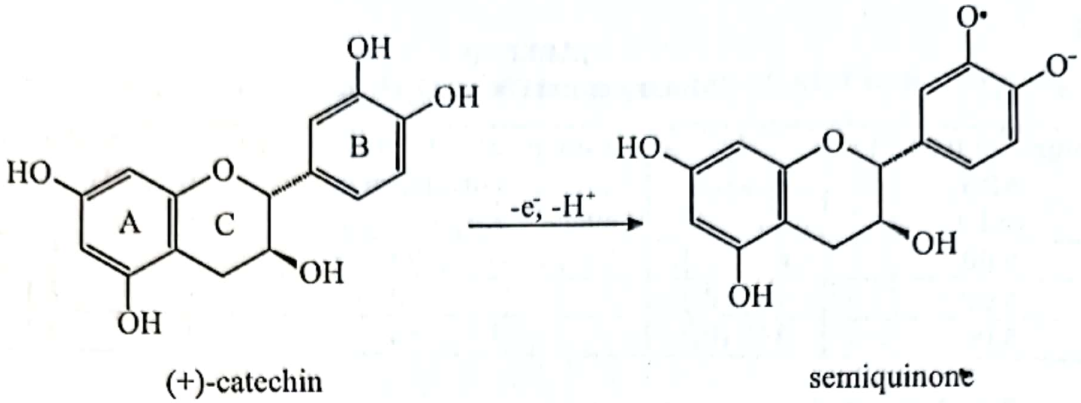
the two electron change (P_1 – blue compound).

In the second stage, another molecule of APH reduced P_1 compound, forming a radical cation $APH^{\bullet+}$ (P_3 – red compound).

In the third stage, probably, a dimerization of cationic radical (P_4 – yellow compound, stable) took place.

(+)-Catechin is involved in the second stage of the reaction, reducing APH^+ cation formed within the first stage to the red colored radical cation $APH^{\bullet+}$. (+)-Catechin is oxidized to semiquinone anion radical with donation of one electron and one

Scanned with OKEN Scanner



(+)-catechin semiquinone

Fig. 3. Mechanism of oxidation of catechin

proton from B ring (10, 11) (fig. 3).

The reaction between catechin and APH is sensible; the molar extinction coefficient $\varepsilon = 7.32 \cdot 10^2$ mol^{-1}·L·cm^{-1}.

The colored compound is very stable. The proposed method is applicable for quantification of total polyphenols, expressed in catechin, from different environments.

CONCLUSIONS

In this study we suggest a method for generating $APH^{\bullet+}$ radical cation, with the purpose of using it for the quantitative determination of several antioxidants. The reaction that takes place between (+)-catechin and APH in the presence of $(NH_4)_2S_2O_8$ in alkaline media generates a red colored radical cation. The absorbance of the solution is proportional to the concentration of catechin.

The optimal conditions for applying this reaction to spectro-photometrically quantification of total polyphenolic content in different products have been established.

REFERENCES

1. Aruoma OI. Methodological considerations for characterizing potential antioxidant actions of bioactive components in plant foods. *Mutat Res* 2003; 523-524: 9-20.
2. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med* 1999; 26 (9-10): 1231-1237.
3. Walker RB, Everette JD. Comparative reaction rates of various antioxidants with ABTS radical cation. *J Agric Food Chem* 2009; 57 (4): 1156-1161.
4. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37: 277-285.
5. Bondet V, Brand-Williams W, Berset C. Kinetics and mechanisms of antioxidant activity using the DPPH free radical method. *Lebensm Wiss Technol* 1997; 30: 609-615.
6. Prior RL, Wu X, Schaich K. Standardized Methods for the Determination of Antioxidant Capacity and Phenolics in Foods and Dietary Supplements. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 4290-4302.
7. Sanchez-Moreno C. Review: Methods used to evaluate the free radical scavenging activity in foods and biological systems. *Food Sci Technol Int* 2002; 8: 121-137.
8. Papuc C, Diaconescu C, Nicorescu V. Antioxidant activity of sea buckthorn (Hippophae Rhamnoides). *Roum Biotechnol Lett* 2008; 13 (6): 4049-4053.
9. Pelle E, Mammone T, Marenus K, Dicanio D, Maes D. A test for antioxidant activity in cosmetic formulations. *J Cosmet Sci* 2002; 53: 237-240.
10. Medvidović-Kosanović M, Seruga M, Jakobek L, Novak I. Electrochemical and Antioxidant Properties of (+)-Catechin, Quercetin and Rutin. *Croat Chem Acta* 2010; 83 (2): 1231-1237.
11. Janeiro P, Oliviera AM. Catechin electrochemical oxidation mechanisms. *Anal Chim Acta* 2004; 518: 109 -115.

Scanned with OKEN Scanner

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 4

FORMULAREA PRIN DESIGN EXPERIMENTAL A COMPRIMATELOR CU CEDARE IMEDIATĂ CARE CONŢIN ASOCIEREA METFORMIN CLORHIDRAT/GLIBENCLAMIDĂ

Roxana-Georgiana Potur [1], Eliza Gafiţanu [2]
1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Departmentul Dezvoltare Farmaceutică Antibiotice S.A. Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
2. Disciplina de Tehnologie Farmaceutică

FORMULATION BY DESIGN OF EXPERIMENTS OF IMMEDIATE RELEASE TABLETS WITH METFORMIN HYDROCHLORIDE AND GLIBENCLAMIDE (Abstract): The present investigation was based on the latest quality by design principles, using the design of experiments technique. The aim was to attain an immediate release formulation of metformin hydrochloride and glibenclamide and to optimize the delivery of these two different antidiabetic agents within a single-tablet combination. **Materials and methods**: Due to the poor flow properties of metformin hydrochloride, in order to attain the dose uniformity, a wet granulation based manufacturing process was used. The prepared tablets were evaluated for the release of metformin hydrochloride and glibenclamide using validated HPLC methods. The similarity factor was calculated, taking into consideration as reference profile the mean *in vitro* dissolution data of Glucovance®. The formulation process was undertaken using a reproducible DoE generated model, attained by the variation of each of the formulation factors on two levels, followed by the filling of the data resulted from the analytical testing of the tablets. **Results**: The model was fitted using Partial Least Squares method. For the assessment of the level of fitting, Q2, R2 and Anova tests were performed. The desired drug release pattern can be achieved by using a proper percent of superdesintegrant, by reducing the filler and by the presence of extragranulary added binder. **Conclusion**: The results have shown that the experimental responses match the statistical generated model and that the investigation is reproducible. **Key words**: METFORMIN HYDROCHLORIDE, GLIBENCLAMIDE, FORMULATION, DESIGN OF EXPERIMENTS, TABLETS

Prin mecanisme de acţiune complementare, glibenclamida şi metforminul (agenţi diferiţi din punct de vedere chimic) s-au dovedit ideali pentru administrarea concomitentă la pacienţii diabetici într-o formă farmaceutică monodoză de comprimate.

În timp ce sulfonilureele acţionează prin stimularea sintezei de insulină de către pancreas, biguanidele acţionează prin amplificarea metabolismului glucozei, reducând rezistenţa la insulină şi gluconeogeneza hepatică (1).

Formulările efectuate în cadrul acestui studiu corespund unor forme solide orale care conţin 500 mg clorhidrat de metformin şi 2,5 mg glibenclamid pe comprimat.

Obiectivul studiului a constat în optimizarea formulării la scară de laborator a comprimatelor cu eliberare imediată care conţin asocierea metformin/glibenclamid, în raport de 500 mg/2,5 mg.

Cele două substanţe sunt foarte diferite în ceea ce priveşte solubilitatea în apă: clorhidratul de metformin este uşor solubil

Scanned with OKEN Scanner

(clasa BCS III, care cuprinde substanţele cu permeabilitate mică şi solubilitate crescută), iar glibenclamida este greu solubilă în apă şi prezintă şi un uşor caracter acid (clasa BCS II, care cuprinde substanţele cu permeabilitate mare şi solubilitate scăzută). În consecinţă, obiectivul acestui studiu constă în obţinerea unor comprimate prin combinarea acestor două substanţe, care să asigure eliberarea şi dizolvarea glibenclamidei în timp util manifestării acţiunii terapeutice.

MATERIAL ŞI METODE

Substanţele medicamentoase şi excipienţii (tab. I) folosiţi în formularea comprimatelor corespund normelor de calitate pentru substanţele de uz farmaceutic prevăzute de *Farmacopeea Europeană 6.0.* (3).

Formula generală de experimentare (tab. II) prezintă două variante, în funcţie de masa comprimatului (600 mg sau 620 mg), proporţia excipienţilor fiind aceeaşi în cazul liantului, dezagregantului şi lubrifiantului. Reglarea masei comprimatului se realizează prin modificarea procentului de excipient majoritar (diluantul).

Dispozitivele utilizate: omogenizator în V de 60 L, maşină de comprimat Kilian S250 cu un poanson de diametru ? 12 mm

TABELUL I

Substanţele active şi excipienţii utilizaţi în formulare

Substanţe active şi excipienţi	Producător
Clorhidrat de metformin	Microsin Romania
Glibenclamidă micronizată	USV India
Glibenclamidă nemicronizată	Cadila India
Celuloză microcristalină (Vivapur® Type 101)	JRS Pharma Germania
Lactitol monohidrat granulat	Purac Biochem Olanda
Croscarmeloză sodică (Vivasol®)	JRS Pharma Germania
Polivinilpirolidonă (Plasdone® S-630)	ISP, Elveţia
Stearat de magneziu (Kemilub® EM-F-V)	UNDESA, Spania

biconvex, Logan HDT 300 Hardtester, tambur rotativ Electrolab EF-2 friabilator, tester de dizolvare Electrolab TDT-08L, HPLC Surveyor Plus.

Etapele procesului de preparare prevăd granularea umedă a clorhidratului de metformin, urmată de dispersarea geometrică a glibenclamidului în granulat. La amestecul obţinut se adaugă diluantul, liantul (extragranular) şi dezagregantul. După omogenizarea pulberilor, urmează lubrifierea cu stearat de magneziu şi comprimarea.

Planurile de experimente sunt utilizate în prezent pentru majoritatea proceselor de optimizare. Ideea de bază constă în

TABELUL II

Compoziţia calitativă şi cantitativă a formulei generale de experimentare

Formula generală de experimentare		Metformin clorhidrat	Glibenclamidă micronizată/ nemicronizată	Copovidonă intragranular	Celuloză microcristalină/ Lactitol monohidrat	Copovidonă extragranular	Croscarmeloză sodică	Stearat de magneziu	Total
Var. I	%	83.333	0.4166	3	5.45-10.45	0-3	2-4	0.8	100
Var. II		80.645	0.4032	3	8.15-13.15	0-3	2-4	0.8	100
Var. I	mg/ comprimat	500	2.5	18	32.7-62.7	0-18	12-54	4.8	600
Var. II		500	2.5	18.6	50.536 - 81.536	0-18.6	4.8	4.96	620

Scanned with OKEN Scanner

definirea unui plan experimental în care toţi factorii variază sistematic. Aspectul cel mai important al acestei metodologii se referă la furnizarea unui cadru matematic riguros de ecuaţii liniare sau polinomiale.

Analiza rezultatelor permite identificarea condiţiilor optime de desfăşurare a experimentelor, depistarea influenţei factorilor de formulare, precum şi prezenţa interacţiunilor şi a sinergismelor (2).

Planul de experimentare s-a realizat cu ajutorul programului statistic Modde 9.0 (Umetrics, Suedia).

Pentru experimentare s-a ales un plan factorial cu cinci factori şi două nivele de variaţie.

Variabilele independente (tab. III) : tipul de diluant (Celuloză microcristalină 101/ Lactitol monohidrat) – variabilă calitativă, procentul de dezagregant (2%/4%) – variabilă cantitativă multilevel, masa comprimatului (600 mg/620 mg)–variabilă cantitativă multilevel, procentul de liant extragranular (0%/3%)–variabilă cantitativă multilevel, sortul de glibenclamidă utilizat (micronizată/nemicronizată) – variabilă calitativă.

Variabilele dependente, respectiv proprietăţile farmacotehnice ale comprimatelor (tab. IV), sunt : friabilitatea (intervalul de variaţie : 0-1 %), rezistenţa mecanică (intervalul de variaţie : 50-120 N), dezagregarea (intervalul de variaţie : 0-240 sec), testul de dizolvare *in vitro* cu evaluarea factorului de similaritate f2 (intervalul de variaţie : 30-100%, valoarea ţintă 60%) (F2G, F2M).

Determinările analitice pentru parametrii friabilitate, rezistenţă mecanică, dezagregare şi pentru testul de dizolvare au respectat prevederile Farmacopeei Europene 6.0 (3).

Friabilitatea comprimatelor neacoperite reprezintă fenomenul prin care suprafaţa comprimatelor se deteriorează sau prezintă semne de abraziune sau de rupere, sub acţiunea şocurilor mecanice şi a frecărilor.

TABELUL III

Variabilele independente şi nivelurile corespunzătoare de variaţie

Variabilă independentă	Abreviere	Unitate de măsură	Tip	Nivele de variaţie
Diluant	Dil	-	Calitativă	Celuloză microcristalină, Lactitol monohidrat
Procent de dezagregant	Rap	%	Multilevel	2,4
Masa comprimatului	Mas	mg	Multilevel	600,620
Procentul de liant extragranular	Lia	%	Multilevel	0,3
Sortul de glibenclamidă	Gli	-	Calitativă	Micronizată, Nemicronizată

TABELUL IV

Variabilele dependente şi intervalele de admisibilitate

Variabilă independentă	Abreviere	Unitate de măsură	Tip	Valoare		
				Min.	Ţintă	Max.
Friabilitate	Fri	%	Regular	0	-	0.1
Rezistenţă mecanică	Rez	N	Regular	50	-	120
Dezagregare	De2	sec.	Regular	0	-	240
Factor de similaritate profil glibenclamidă	F2G	%	Regular	30	60	100
Factor de similaritate profil metformin clorhidrat	F2M	%	Regular	30	60	100

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL VI

Evaluarea calităţii fitării datelor – Testul Anova

Variabilă dependentă		Friabilitate	Rezistenţă mecanică	Dezagregare	Factor de similaritate profil glibenclamidă	Factor de similaritate profil metformin
Valoare p	Model	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	Eroare	0.295	0.159	0.107	0.229	0.677

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	Exp No	Exp N	Run Order	Incl/Excl	Diluent	Procentul de dezagregant	Masa comprimatelor	Procentul de Kantrexil	Glibenclamida	Friabilitate	Rezistenta mecanica	Dezagregare	F2 profil G	F2 profil M
2	1	N1	10	Incl	MCC 101	2	600	0	Micronizata	0.42	107	116	42.7	52.2
3	2	N2	25	Incl	Lactitol	2	600	0	Micronizata	0.72	75	100	46.3	54.3
4	3	N3	5	Incl	MCC 101	4	600	0	Micronizata	0.48	98	56	47.13	57.2
5	4	N4	22	Incl	Lactitol	4	600	0	Micronizata	0.89	65	43	56.2	63.5
6	5	N5	15	Incl	MCC 101	2	620	0	Micronizata	0.72	99	176	40.5	50.2
7	6	N6	32	Incl	Lactitol	2	620	0	Micronizata	0.92	72	156	41.5	52.3
8	7	N7	32	Incl	MCC 101	4	620	0	Micronizata	0.8	97	122	43	55.7
9	8	N8	6	Incl	Lactitol	4	620	0	Micronizata	0.98	69	102	52.2	61.7
10	9	N9	3	Incl	MCC 101	2	600	3	Micronizata	0.38	110	113	57.2	63.1
11	10	N10	35	Incl	Lactitol	2	600	3	Micronizata	0.67	82	97	58.1	62.2
12	11	N11	4	Incl	MCC 101	4	600	3	Micronizata	0.41	102	54	60.11	60.21
13	12	N12	29	Incl	Lactitol	4	600	3	Micronizata	0.75	70	40	71.2	62.3
14	13	N13	13	Incl	MCC 101	2	620	3	Micronizata	0.62	101	172	52.5	58.2
15	14	N14	19	Incl	Lactitol	2	620	3	Micronizata	0.86	80	150	57.5	61.3
16	15	N15	10	Incl	MCC 101	4	620	3	Micronizata	0.71	100	116	55	63.2
17	16	N16	17	Incl	Lactitol	4	620	3	Micronizata	0.91	73	96	65.3	65.3
18	17	N17	23	Incl	MCC 101	2	600	0	Nemicronizata	0.4	103	117	38.6	50.2
19	18	N18	26	Incl	Lactitol	2	600	0	Nemicronizata	0.73	78	97	41.3	52.7
20	19	N19	14	Incl	MCC 101	4	600	0	Nemicronizata	0.52	97	57	42.5	54.3
21	20	N20	24	Incl	Lactitol	4	600	0	Nemicronizata	0.85	67	45	52.3	60.5
22	21	N21	33	Incl	MCC 101	2	620	0	Nemicronizata	0.78	100	188	48.9	51.2
23	22	N22	20	Incl	Lactitol	2	620	0	Nemicronizata	0.9	76	162	51.6	56.7
24	23	N23	27	Incl	MCC 101	4	620	0	Nemicronizata	0.82	96	127	52.7	63.5
25	24	N24	34	Incl	Lactitol	4	620	0	Nemicronizata	0.97	70	107	63.5	67.8
26	25	N25	9	Incl	MCC 101	2	600	3	Nemicronizata	0.37	109	114	54.2	63.2
27	26	N26	11	Incl	Lactitol	2	600	3	Nemicronizata	0.65	86	93	56.1	65.25
28	27	N27	30	Incl	MCC 101	4	600	3	Nemicronizata	0.45	103	58	58.13	60.25
29	28	N28	8	Incl	Lactitol	4	600	3	Nemicronizata	0.76	71	41	62.3	68.5
30	29	N29	31	Incl	MCC 101	2	620	3	Nemicronizata	0.65	104	179	53.2	5.5
31	30	N30	16	Incl	Lactitol	2	620	3	Nemicronizata	0.83	85	159	65.3	67.3
32	31	N31	1	Incl	MCC 101	4	620	3	Nemicronizata	0.78	101	120	69.3	68.2
33	32	N32	21	Incl	Lactitol	4	620	3	Nemicronizata	0.92	83	99	70.1	69.7
34	33	N33	28	Incl	MCC 101	2	600	0	Micronizata	0.41	106	112	40.5	50.3
35	34	N34	2	Incl	MCC 101	2	600	0	Micronizata	0.42	107	116	42.6	52
36	35	N35	7	Incl	MCC 101	2	600	0	Micronizata	0.44	109	122	45.1	58.3

Fig. 1. Matricea ce cuprinde condiţiile şi rezultatele experimentării

Testarea friabilităţii reprezintă media a 20 determinări consecutive.

Rezistenţa mecanică a comprimatelor trebuie să fie suficientă pentru a permite procesarea, ambalarea şi utilizarea comprimatelor. Aceasta reprezintă media a 10 determinări consecutive.

Dezagregarea comprimatelor reprezintă capacitatea acestora de a se dezagrega în mediu apos, în timpul prevăzut şi în condiţii bine definite. Testul s-a efectuat cu o limită de dezagregare pentru comprimate neacoperite de maxim 15 minute.

Condiţiile pentru testul de dizolvare *in vitro* au fost următoarele: aparatul nr. 2 (palete), mediu de dizolvare (soluţie tampon pH 7.4 + polisorbat 80 0.03 %), temperatura mediului de dizolvare 37±0,5°C, viteza de agitare 100 rpm, timpii de prelevare a probelor: 15, 30, 45, 60 min, metode HPLC validate pentru dozarea celor două substanţe active.

Evaluarea factorului de similaritate f2 s-a efectuat pentru a compara curbele de dizolvare a formulelor studiate cu cea corespunzătoare medicamentului de referinţă. Factorul de similaritate f2 defineşte distanţa dintre două curbe de dizolvare şi se calculează folosind următoarea formulă:

Scanned with OKEN Scanner

	1	2	3	4	5	6	7
1	Friabilitate~	DF	SS	MS (variance)	F	p	SD
2	Total	35	1.05461	0.0529888			
3	Constant	1	1.20797	1.20797			
4							
5	Total Corrected	34	0.646637	0.0190187			0.137900
6	Regression	15	0.640583	0.0427055	134.025	0.000	0.206653
7	Residual	19	0.00605413	0.000318638			0.0170504
8							
9	Lack of Fit	16	0.00556013	0.000347508	2.11039	0.295	0.0186416
10	(Model Error)						
11	Pure Error	3	0.000493996	0.000164665			0.0128322
12	(Replicate Error)						
13							
14		N = 35	Q2 = 0.927		Cond. no. = 1.496		
15		DF = 19	R2 = 0.991		RSD = 0.01785		
16		Comp. = 6	R2 Adj. = 0.983				
17							

Fig. 2. Rezultatele testului Anova pentru parametrul friabilitate

	1	2	3	4	5	6	7
1	Rezistenta mecanica	DF	SS	MS (variance)	F	p	SD
2	Total	35	291223	8320.66			
3	Constant	1	283680	283680			
4							
5	Total Corrected	34	7542.97	221.852			14.8947
6	Regression	15	7446.91	496.461	98.199	0.000	22.2814
7	Residual	19	96.0576	5.05566			2.24848
8							
9	Lack of Fit	16	91.3076	5.70672	3.60425	0.159	2.38888
10	(Model Error)						
11	Pure Error	3	4.75	1.58333			1.25831
12	(Replicate Error)						
13							
14		N = 35	Q2 = 0.938		Cond. no. = 1.496		
15		DF = 19	R2 = 0.987		RSD = 2.248		
16		Comp. = 5	R2 Adj. = 0.977				
17							

Fig. 3. Rezultatele testului Anova pentru parametrul rezistenţă mecanică

	1	2	3	4	5	6	7
1	Dezagregare	DF	SS	MS (variance)	F	p	SD
2	Total	35	477126	13632.2			
3	Constant	1	417362	417362			
4							
5	Total Corrected	34	59763.6	1757.75			41.9256
6	Regression	15	58374.6	3891.64	53.2342	0.000	62.383
7	Residual	19	1388.98	73.1042			8.5501
8							
9	Lack of Fit	16	1337.98	83.6237	4.91904	0.107	9.1446
10	(Model Error)						
11	Pure Error	3	51	17			4.12311
12	(Replicate Error)						
13							
14		N = 35	Q2 = 0.874		Cond. no. = 1.496		
15		DF = 19	R2 = 0.977		RSD = 8.55		
16		Comp. = 5	R2 Adj. = 0.968				
17							

Fig. 4. Rezultatele testului Anova pentru parametrul dezagregare

	1	2	3	4	5	6	7
1	FZ profil M	DF	SS	MS (variance)	F	p	SD
2	Total	35	134458	3842.81			
3	Constant	1	132294	132294			
4							
5	Total Corrected	34	2204.55	64.8396			8.05231
6	Regression	15	2011.17	134.078	13.1736	0.000	11.5792
7	Residual	19	193.378	10.1778			3.19027
8							
9	Lack of Fit	16	156.518	9.78239	0.79618	0.677	3.12768
10	(Model Error)						
11	Pure Error	3	36.86	12.2867			3.50523
12	(Replicate Error)						
13							
14		N = 35	Q2 = 0.740		Cond. no. = 1.496		
15		DF = 19	R2 = 0.912		RSD = 3.19		
16		Comp. = 5	R2 Adj. = 0.843				
17							

Fig. 5. Rezultatele testului Anova pentru parametrul F2M

	1	2	3	4	5	6	7
1	FZ profil G	DF	SS	MS (variance)	F	p	SD
2	Total	35	100930	2883.72			
3	Constant	1	98174.1	98174.1			
4							
5	Total Corrected	34	2756.2	81.0646			9.00359
6	Regression	15	2595.48	173.032	20.4667	0.000	13.1542
7	Residual	19	160.718	8.46887			2.90841
8							
9	Lack of Fit	16	150.111	9.38193	2.65339	0.229	3.06299
10	(Model Error)						
11	Pure Error	3	10.6075	3.53583			1.88038
12	(Replicate Error)						
13							
14		N = 35	Q2 = 0.819		Cond. no. = 1.496		
15		DF = 19	R2 = 0.942		RSD = 2.908		
16		Comp. = 5	R2 Adj. = 0.896				
17							

Fig. 6. Rezultatele testului Anova pentru parametrul F2G

$$f_2 = 50 \cdot \log\left\{\left[1 + \frac{\sum_{i=1}^{P}(\mu_{ri} - \mu_{ti})^2}{P}\right]^{-\frac{1}{2}} \cdot 100\right\}$$

Unde :

- P = numărul de determinări
- m_{ri} şi m_{ti} = media rezultatelor determinărilor la timpul t_i, pentru medicamentul de referinţă şi pentru formulele testate (4).

Valoarea optimă a factorului de similaritate f2 pentru profilul unui comprimat nefilmat este de 60%. Aceasta permite ca, în momentul filmării comprimatelor, curba de dizolvare să fie cât mai apropiată celei corespunzătoare medicamentului de referinţă (Glucovance®), adică Î100%.

Rezultatele obţinute prin analiza parametrilor friabilitate, rezistenţă mecanică, dezagregare, similaritate profil de dizolvare metformin, similaritate profil de dizolvare glibenclamidă au fost interpretate statistic.

Fitarea datelor

Analiza regresională (fitarea datelor) reprezintă o metodă statistică de identificare

Scanned with OKEN Scanner

a unei relaţii cantitative între variabilele independente (factori) şi variabilele dependente (răspunsuri). Aceasta s-a realizat utilizând metoda Partial Least Squares (PLS), cu o marjă de încredere de 95 % pentru toate răspunsurile obţinute.

Coeficientul regresiei multiple ($R_.$) şi validitatea ecuaţiei de regresie ($Q_.$) sunt parametri statistici care evaluează gradul de fitare - corespondenţă cu modelul regresional ales, respectiv al ecuaţiei polinomiale cu datele experimentale. O valoare cât mai apropiată de 1 pentru aceşti parametri indică un model experimental bine ales.

Calitatea fitării a fost evaluată prin determinarea parametrilor statistici $R_.$ şi $Q_.$, prin analiza varianţei (testul Anova) şi prin trasarea curbelor de dependenţă.

Analiza varianţei (testul Anova) stabileşte dacă variaţia rezultatelor se datorează modificării factorilor de formulare sau dacă reprezintă o variaţie naturală a fenomenului.

Influenţa factorilor de formulare asupra parametrilor friabilitate, rezistenţă mecanică, dezagregare, factor de similaritate profil de dizolvare (glibenclamidă), factor de similaritate profil de dizolvare (metformin) a fost investigată cu ajutorul diagramelor Coefficient Plot, generate de programul statistic folosit în cadrul cercetării.

REZULTATE

Prin variaţia factorilor de formulare pe cele 2 nivele corspunzătoare au rezultat cele 36 de experimentări cu următoarele rezultate - matricea de experimentare (fig. 1).

Friabilitatea comprimatelor s-a situat în intevalul 0,41-0,97%, sub limita maximă

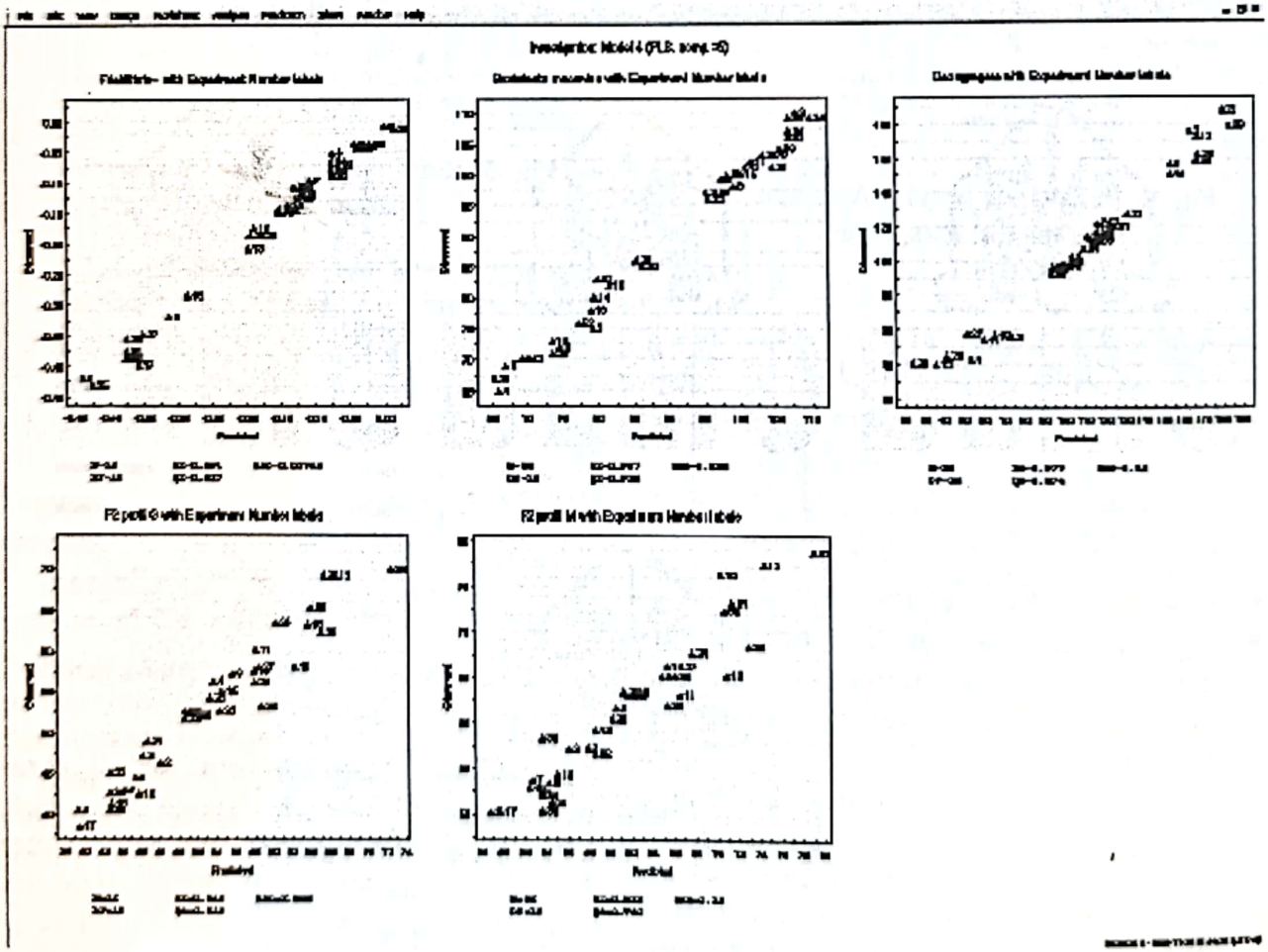


Fig. 7. Curbele reziduale ale răspunsurilor observate în funcţie de răspunsurile estimate pentru parametrii friabilitate, rezistenţă mecanică, dezagregare, factor de similaritate profil de dizolvare (glibenclamidă), factor de similaritate profil de dizolvare (metformin)

Scanned with OKEN Scanner

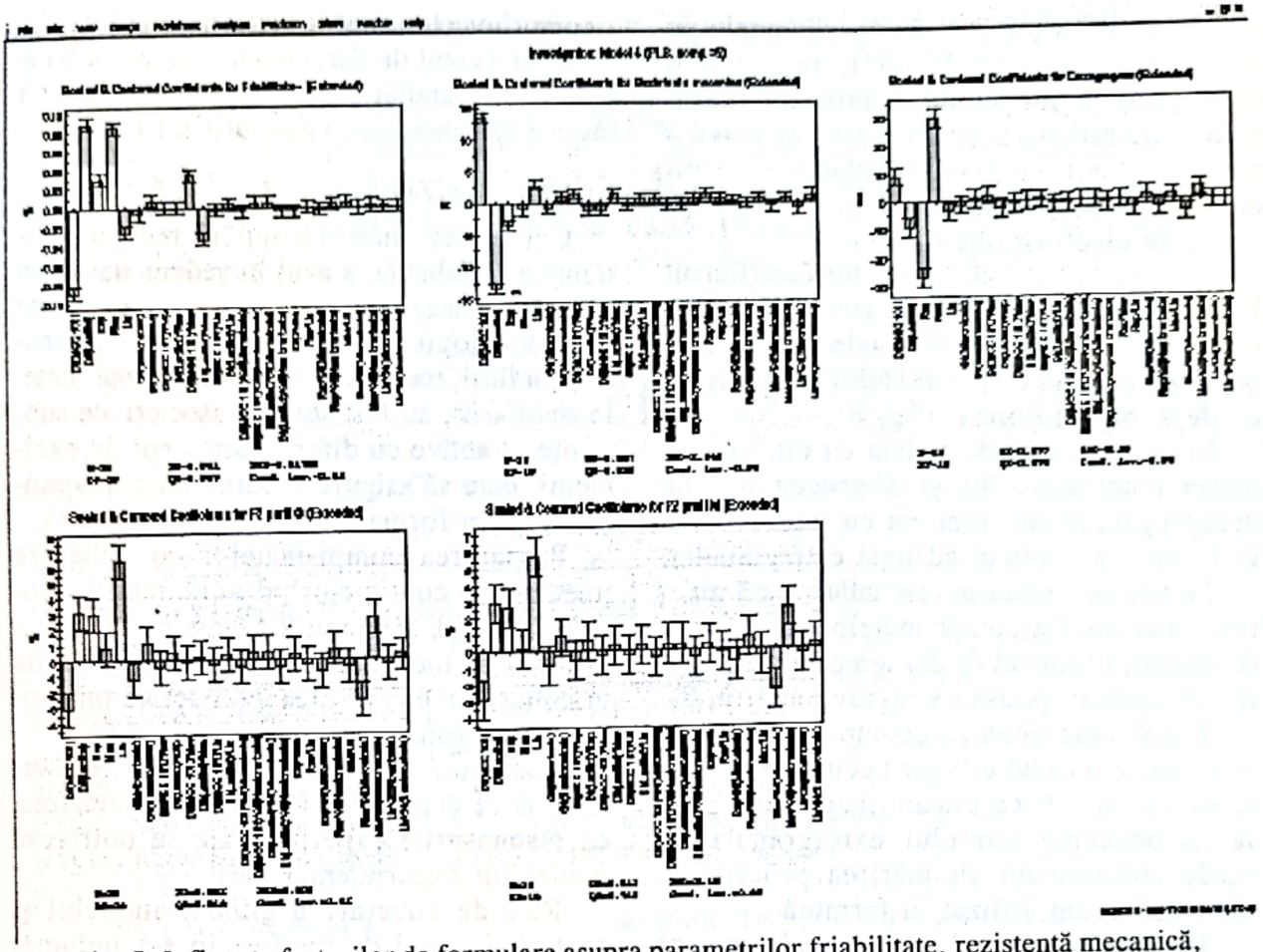


Fig. 8. Influenţa factorilor de formulare asupra parametrilor friabilitate, rezistenţă mecanică, dezagregare, factor de similaritate profil de dizolvare (glibenclamidă), factor de similaritate profil de dizolvare (metformin) (Coefficient Plot).

de admisibilitate de 0,1 %. Rezistenţa mecanică a prezentat valori satisfăcătoare, cuprinse între 67 şi 110 N. Dezagregarea comprimatelor a fost de 40-179 secunde, situându-se sub limita de 15 minute pentru comprimate neacoperite prevăzută de *Farmacopeea Europeană*. Factorul de similaritate F2G a avut valori de 40,5-69,3, iar F2M de 50,2-69,7.

DISCUŢII

Calitatea fitării a fost evaluată prin determinarea parametrilor statistici R^2 şi Q^2, prin analiza varianţei (testul Anova) şi prin trasarea curbelor de dependenţă.

Rezultatele obţinute în urma evaluării calităţii fitării (tab. V) au fost satisfăcătoare pentru toţi factorii dependenţi investigaţi, reproductibilitatea modelului prezentând valori de 0,991342 % pentru friabilitate, 0,992863 % pentru rezistenţă mecanică, 0,990329% pentru dezagregare, 0,956383% pentru F2G şi 0,810507% pentru F2M.

Rezultatele testului Anova (tab. VI şi fig. 2-6) arată că, pentru toate răspunsurile "p" este mai mic de 0,05 pentru model şi este mai mare de 0,05 pentru eroare în ceea ce priveşte toţi factorii investigaţi. În consecinţă, variaţia rezultatelor se datorează modificării nivelurilor factorilor de formulare conform planului experimental şi nu unei variaţii aleatoare date de erori experimentale.

Graficele - curbele de dependenţă a valorilor observate (rezultate) în funcţie de valorile estimate de model (fig. 7) - indică o aliniere

Scanned with OKEN Scanner

satisfăcătoare a punctelor experimentale pe o dreaptă (diagonală la 45°), respectiv o bună fitare a modelului pentru toţi parametrii investigaţi: friabilitate, rezistenţă mecanică, dezagregare, similaritate profil de dizolvare glibenclamidă şi similaritate profil de dizolvare metformin.

În urma analizei diagramelor Coefficient Plot, factorii de formulare care influenţează major friabilitatea comprimatelor sunt: tipul de diluant, masa comprimatului şi procentul de dezagregant utilizat (fig. 8).

Friabilitatea scade o dată cu micşorarea masei comprimatului şi a procentului de dezagregant şi concomitent cu introducerea în formulă a liantului adăugat extragranular.

Factorii de formulare care influenţează rezistenţa mecanică a comprimatelor sunt: tipul de diluant, procentul de dezagregant şi cantitatea de liant introdusă extragranular (fig. 8).

Rezistenţa mecanică a comprimatelor este superioară în cazul utilizării celulozei microcristaline tip 101 ca diluant majoritar, creşte la introducerea liantului extragranular şi scade concomitent cu mărirea procentului de dezagregant utilizat în formulă .

Factorii de formulare care influenţează major dezagregarea comprimatelor sunt: masa comprimatului, procentul de dezagregant, tipul de diluant şi prezenţa liantului extragranular (fig. 8).

Dezagregarea comprimatelor devine mai rapidă o dată cu mărirea procentului de dezagregant şi scade o dată cu introducerea liantului extragranular.

Factorii de formulare care influenţează semnificativ similaritatea profilului de dizolvare a comprimatelor sunt următorii: tipul de diluant, procentul de dezagregant, prezenţa liantului extragranular şi sortul de glibenclamidă (micronizat/nemicronizat) utilizat (fig. 8).

CONCLUZII

Cercetarea unor formulări noi cu substanţe antidiabetice a avut în vedere stabilirea asocierilor cu excipienţi convenabili, prelucrate prin tehnologii care să asigure calitatea produsului final, realizat sub formă de comprimate. În acest sens, au fost studiate asocieri ale substanţelor active cu diferite proporţii de excipienţi, care să asigure cedarea lor corespunzătoare din forma farmaceutică elaborată.

Prepararea comprimatelor cu eliberare imediată ce conţin clorhidrat de metformin/ glibenclamid 500 mg/2,5 mg s-a realizat printr-o metodă bazată pe un procedeu de granulare umedă a substanţei active majoritare din formulă.

Conform datelor prezentate (Q_2, R_2, Anova, curbele de dependenţă) se poate concluziona că răspunsurile experimentale se potrivesc modelului experimental ales.

Rata de eliberare a glibenclamidului şi a clorhidratului de metformin s-a îmbunătăţit succesiv cu mărirea proporţiei de dezagregant din formulă, micşorarea proporţiei de diluant din comprimat, introducerea liantului extragranular şi cu folosirea unui sort de glibenclamidă micronizat.

MULŢUMIRI

Colectivului de Cercetare din cadrul Departamentului Dezvoltare Farmaceutică, al Antibiotice S.A., Iaşi, România.

BIBLIOGRAFIE

1. Marre M, Howlett H, Lehert P, Allavoine T. Improved glycaemic control with metformin-glibenclamide combined tablet therapy (Glucovance®) in Type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin, *Diabetic Medicine*, 2002; 19(8): 673-680,
2. Lewis GA, Mathieu D, Phan-Tan-Luu R. MIXTURES Introduction to Statistical Experimental Design for Formulation. In: *Pharmaceutical Experimental Design*, New York, Basel: Marcel Dekker, 1999.
3 *** European Pharmacopoeia 6.0, European Directorate for the Quality of Medicines - Council of Europe (COE), January 2008.
4. ***GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE, London, 24 July 2008 Doc. Ref. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, European Medicines Agency, Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use.

Scanned with OKEN Scanner

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 4

CONSTRUCŢIA ŞI CARACTERIZAREA UNUI ELECTROD MEMBRANĂ SELECTIV PENTRU DETERMINAREA LISINOPRILULUI

Mădălina Vieriu[1], Nela Bibire[1], Gladiola Ţântaru[1], M. Apostu[1], Mariana Mândrescu[2], V. Dorneanu[1]

Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi

Facultatea de Farmacie

1. Disciplina de Chimie Analitică

2. Institutul Naţional de Cercetare-Dezvoltare pentru Microbiologie şi Imunologie Cantacuzino Filiala Iaşi

CONSTRUCTION AND CHARACTERISATION OF A SELECTIVE MEMBRANE ELECTRODE FOR THE ASSAY OF LISINOPRIL (Abstract): In order to analyze lisinopril using a selective membrane electrode, the electro-active compound was obtained and included in the selective membrane. The new analysis method was developed and validated. **Material and method**: The electro-active compound was obtained through the precipitation of lisinopril in acidic media using silicowolframic acid solution. The membrane was obtained by mixing the electro-active compound with polyvinylchloride using tetrahydrofurane as solvent. The solution was evaporated in order to obtain a thick membrane, which was then attached at one end of a polyvinylchloride tube. The internal Ag/AgCl reference electrode was inserted in that tube. The assembly was filled with a lisinopril internal solution. The electrode was characterized by establishing the following characteristics: electrode slope, selectivity, optimal pH range, response time and life-time period. The developed method was validated. **Results**: The method showed a good linearity in the range of 10^{-7} and 10^{-2}M (the correlation coefficient r = 0.9991). The detection limit (LD) was $8,66 \times 10^{-8}$M and the quantification limit (LQ) was $7,8 \times 10^{-7}$M. There were established the precision (RSD = 1.73%) and the accuracy (mean recovery was 99.92%) **Conclusions**: The experimental results demonstrated a good sensibility. **Key words**: LISINOPRIL, MEMBRANE-SELECTIVE ELECTRODE, POTENTIOMETRY, VALIDATION

Lisinoprilul face parte din clasa inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, fiind indicat în tratamentul hipertensiunii arteriale şi insuficienţei cardiace congestive.

Au fost obţinuţi şi studiaţi relativ puţini electrozi membrană selectivi pentru analiza compuşilor din această clasă, precum lisinoprilul, enalaprilul şi ramiprilul (1,2,3).

Lucrarea de faţă prezintă construcţia şi caracterizarea unui electrod membrană selectiv, precum şi metoda de determinare potenţiometrică a lisinoprilului ce foloseşte acest electrod (4,5,6).

MATERIAL ŞI METODĂ

Reactivi şi aparatură:

- soluţie apoasă, stoc de lisinopri 10^{-2}M ;
- soluţii de lucru de concentraţii între 10^{-3} M şi 10^{-9}M obţinute prin diluţia cu apă distilată a soluţiei stoc de lisinopril;
- soluţie internă de referinţă – soluţie de lisinopril 10^{-5}M preparată în soluţie saturată de AgCl;
- soluţii tampon acetat pH = 4,0 şi 5,0 (7);
- soluţii apoase de KNO_3 0,01M, 0,1M, 1M, 1,5M;

Scanned with OKEN Scanner

- electrod de calomel;
- potenţiometru/pH-metru Hanna Instruments 300.

Sinteza complexului lisinopril-acid silicowolframic

La un volum de 20 mL soluţie apoasă de lisinopril 1% s-au adăugat 10 mL HCl 2 M, iar apoi în porţiuni mici şi sub agitare soluţia de acid silicowolframic 5% în exces, până la precipitarea completă. După un repaus de aproximativ o oră, precipitatul format a fost separat prin filtrare, folosind un creuzet filtrant G_4 şi a fost spălat cu o soluţie saturată de precipitat şi cu apă distilată. Precipitatul a fost uscat în exicator la vid, la temperatura camerei, până la masă constantă.

Prepararea membranei selective

O cantitate de 0,01 g complex lisinopril-acid silicowolframic s-a dizolvat în 6,2 g soluţie de clorură de polivinil 5% şi s-au adăugat 0,68 ml dioctilftalat cu rol de plastifiant. Din această soluţie s-au introdus 1,5 mL în interiorul unui inel din inox cu diametrul interior de 30 mm, aşezat pe o placă din sticlă şi lipit în exterior cu soluţie de polietilenă în tetrahidrofuran. După evaporarea solventului, în interiorul inelului a rămas o membrană polimerică ce a înglobat materialul electroactiv.

Construcţia electrodului membrană selectiv

Membrana obţinută s-a aplicat la capătul unui tub de policlorură de vinil utilizând ca adeziv soluţia de policlorură de vinil 5% în tetrahidrofuran şi s-a lăsat să se usuce timp de 24 de ore. În corpul electrodului cu membrana selectivă ataşată s-a introdus soluţia internă de referinţă în care a fost imersat un fir de Ag acoperit cu AgCl. Ca soluţie internă de referinţă s-a utilizat o soluţie de lisinopril de concentraţie 10^{-5}M realizată într-o soluţie saturată de clorură de argint, pentru a mări durata de viaţă a electrodului de referinţă intern prin reducerea solubilităţii clorurii de argint depusă pe firul de argint ce intră în construcţia electrodului membrană selectiv.

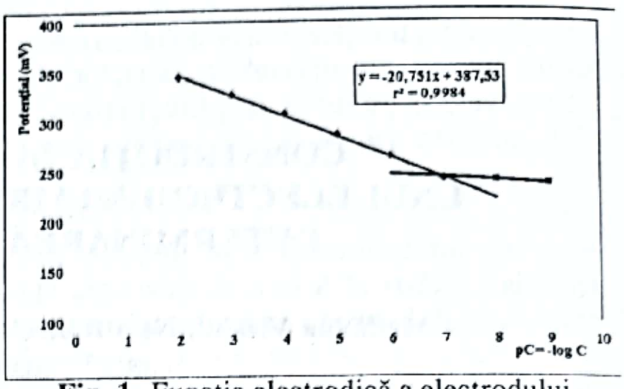


Fig. 1. Funcţia electrodică a electrodului lisinopril-selectiv

Caracteristicile funcţionale ale electrozilor membrană selectivi

Celula electrochimică formată din electrodul membrană ion-selectiv de construcţie proprie ca electrod indicator şi electrodul de calomel cu rol de electrod de referinţă extern a fost imersată în soluţia probei de analizat ce conţine lisinopril şi circuitul a fost închis cu ajutorul milivoltmetrului electronic cu rezistenţă internă mare (potenţiometru/pH-metru Hanna Instruments 300).

Efectul pH-ului s-a determinat prin măsurarea potenţialului la trei nivele de concentraţie: 10^{-2}, 10^{-4}, 10^{-7}M lisinopril; modificarea pH-ului s-a realizat prin adăugare de soluţii tampon.

Influenţa tăriei ionice s-a studiat prin determinări pe seturi de soluţii de lisinopril, folosind soluţii de KNO_3 de diferite concentraţii pentru a ajusta tăria ionică. S-au comparat valorile pantelor dreptelor de calibrare obţinute prin metoda regresiei liniare şi s-a stabilit concentraţia soluţiei de KNO_3 ce a determinat o tărie ionică constantă pentru care panta a avut cea mai mare valoare.

Timpul de răspuns şi timpul de viaţă au fost evaluate prin înregistrarea valorile potenţialelor funcţie de timp.

Selectivitatea electrodului a fost testată din punctul de vedere al interferenţei ionii K^+, Na^+, CH_3COO^- şi NO_3^- deoarece aceştia au fost introduşi în soluţiile probelor de măsură în cazul ajustării pH-ului şi a tăriei ionice. Selectivitatea a fost apreciată prin coeficientul de selectivitate K.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

Valorile potenţialului de electrod pentru valori diferite ale tăriei ionice

pC = lgC	Soluţie KNO_3 0,01M	Soluţie KNO_3 0,1M	Soluţie KNO_3 1M	Soluţie KNO_3 1,5 M
2	310,6	321,9	344,6	344,1
3	295,4	303,5	326,4	326,7
4	280,2	287,6	307,2	306,4
5	265,6	270,3	290,1	289,4
6	250,7	253,9	264,3	263,6
7	235,6	236,3	240,8	240,2
Panta	**-14,96**	**-16,97**	**-20,64**	**-20,62**

TABELUL II

Valorile coeficienţilor de selectivitate calculate

Nr. crt.	Interferent	E(I)	E(II)	P	Coeficient de selectivitate, K
1	Na^+	306,8	136,2	20,75	$1,884 \cdot 10^{10^{-06}}$
2	K^+		128,4		$1,031 \cdot 10^{-06}$
3	CH_3COO^-		115,5		$3,805 \cdot 10^{-07}$
5	NO_3^-		112,8		$3,088 \cdot 10^{-07}$

Funcţia electrodică a fost stabilită astfel: s-au efectuat măsurători de potenţial pe o serie de soluţii de lisinopril de concentraţie 10^{-9} până la 10^{-2}M. S-a trasat curba de calibrare a electrodului reprezentând potenţialul în funcţie de valoarea pC = – lg [lisinopril]. S-au determinat domeniul de răspuns liniar, panta electrodului şi potenţialul standard condiţional al electrodului.

Validarea metodei

Pentru determinarea liniarităţii s-au preparat, prin diluţii succesive cu apă distilată, soluţiile de lucru de concentraţii cuprinse în intervalul 10^{-2}–10^{-9}M. S-au citit valorile potenţialului folosind aceeaşi celulă electrochimică. Datele obţinute s-au prelucrat prin regresie matematică şi s-a trasat curba de calibrare. Metoda se consideră liniară dacă coeficientul de corelaţie este mai mare decât 0,998.

Precizia şi exactitatea au fost evaluate astfel: au fost analizate probe într-un domeniu de concentraţie de ±25% faţă de concentraţia de interes ce are valoarea de 10^{-4}M (10^{-3}M, 10^{-4}M, 10^{-5}M). În cazul preciziei se efectuează 2 seturi de probe pentru a evalua repetabilitatea metodei şi precizia intermediară. Pentru fiecare valoare a concentraţiei au fost efectuate un număr de trei determinări. Precizia şi exactitatea se exprimă prin deviaţia standard relativă (RSD) a valorilor obţinute care trebuie să fie mai mică de 2%.

Limitele de detecţie şi cuantificare s-au calculat utilizând metoda grafică (8,9,10).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Funcţia electrodică

Panta electrodului pentru domeniul liniar este P = –20,751 mV/decadă de concentraţie, iar potenţialul standard condiţional al electrodului determinat de pe curba de calibrare, prezentată în fig. 1, este $E_0' = + 387,53$ mV.

Influenţa tăriei ionice: valorile potenţialului de electrod înregistrate la diferite valori ale tăriei ionice sunt prezentate în tab. I.

Tăria ionică (constantă) pentru care panta a avut cea mai mare valoare s-a realizat prin adăugare de soluţie **KNO_3 1M**.

Efectul pH-ului: s-a stabilit că domeniul de pH optim este cuprins între 4,0 şi 5,0. Măsurătorile de potenţial pentru curba de calibrare şi determinarea potenţiometrică a lisinoprilului au fost efectuate după

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL III
Liniaritatea metodei

Lisinopril pC = –lg C	Potenţial (mV)				
	Seria I	Seria II	Seria III	Seria IV	Media
2	343,5	342,6	344,6	345,1	343,95
3	326,6	325,2	326,1	325,9	325,95
4	305,2	306,6	305,4	306,8	306,00
5	285,8	286,4	284,9	286,5	285,90
6	264,2	266,2	265,2	267,0	265,65
7	240,7	243,2	242,3	241,4	241,90
Coeficient de corelaţie şi regresie **r = 0,9991, r^2 = 0,9983** Eroare standard = 1,**7298** Intercept = **386,3** Panta = **-20,32**					

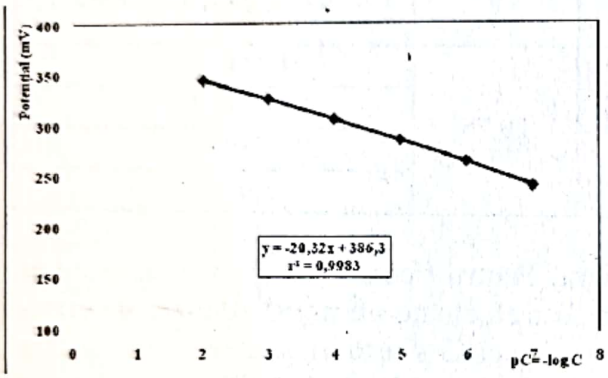


Fig. 2. Dreapta de calibrare

ajustarea valorii pH-ului la valoarea 4,0 prin adăugare de **soluţie tampon acid acetic-acetat de sodiu pH = 4,0.**

Timpul de răspuns este de aproximativ 15 secunde. Stabilitatea valorilor potenţialului de electrod este bună pentru o perioadă de aproximativ 2 luni, după care valoarea pantei electrodului începe să se modifice datorită degradării treptate a membranei selective.

Selectivitatea electrodului: valorile coeficienţilor de selectivitate sunt cuprinse în tab. II.

Valorile coeficientului de selectivitate, K, sunt foarte mici ceea ce indică că prezenţa ionilor testaţi în probe nu influenţează calitatea determinărilor.

Prin prisma acestor rezultate obţinute, procedura adoptată pentru determinarea cantitativă a lisinoprilului cu ajutorul noului electrod membrană selectiv a fost următoarea: din soluţia stoc de lisinopril 10^{-2}M se prepară prin diluţii succesive cu apă distilată soluţiile de lucru, de concentraţii în intervalul 10^{-3} - 10^{-7} M; din fiecare soluţie de lisinopril se măsoară un volum de 10 mL, se aduce în pahare Berzelius de 25 mL şi se adaugă un volum de 1,5 mL soluţie tampon pH = 4,0 şi 1,5 mL KNO_3 1M. Se citesc valorile potenţialului folosind electrodul de construcţie proprie şi electrodul de calomel (electrod de referinţă).

Validarea metodei

Liniaritatea metodei: s-a studiat liniaritatea pentru domeniul de concentraţie 10^{-7}–10^{-2}M. Datele obţinute sunt evaluate statistic (tab. III), iar prelucrarea acestora conduce la obţinerea dreptei de calibrare (fig. 2).

Domeniul de concentraţii în care electrodul prezintă un răspuns liniar este cuprins între **10^{-7} M şi 10^{-2} M**. Dreapta de calibrare calculată prin regresie matematică este:

$$\mathbf{E = -20,32 \times pC + 386,3}$$
$$\mathbf{(r^2 = 0,9983)}$$

Limita de detecţie şi Limita de cuantificare

Limita de detecţie are valoarea pC = 7,062 **(LD = $8,66 \times 10^{-8}$M)**

Limita de cuantificare are valoarea pC = 7,10 **(LC = $7,80 \times 10^{-8}$M)**

Precizia metodei: se constată că atât pentru fiecare set de date separat, cât şi pentru ambele seturi de date luate împreună, deviaţia standard relativă are o valoare mai mică de 2% **(RSD = 1,79%)**, deci metoda de analiză este precisă (tab. IV)

Exactitatea: din valorile experimentale

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL IV
Precizia şi exactitatea metodei

Conc. (mol/L)	Repetabilitatea metodei		Precizia intermediară		Exactitatea metodei	
	E (mV)	Regăsire %	E (mV)	Regăsire %	E (mV)	Regăsire %
10^{-3}	325,2	98,05	325,6	102,60	325,4	100,30
	325,5	101,44	325,2	98,05	325,3	99,17
	325,3	99,17	325,4	100,30	325,2	98,05
10^{-4}	305,1	100,54	305,3	102,85	305,0	99,41
	304,9	98,29	304,9	98,29	305,2	101,69
	305,3	102,85	305,1	100,54	305,1	100,54
10^{-5}	. 284,6	98,53	284,9	101,93	284,7	99,65
	284,8	100,79	284,7	99,65	284,6	98,53
	284,9	101,93	284,6	98,53	284,9	101,93
Date statistice	**Medie** = 100,17% **RSD** = 1,73%		**Medie** = 100,30% **RSD** = 1,84%		**Medie** = 99,92% **RSD** = 1,32%	

(tab. IV) se constată că pe domeniul de concentraţie studiat regăsirea medie este de 99,92%, iar deviaţia relativă standard (RSD = 1,32) este mai mică de 2%; deci metoda de analiză propusă este exactă.

CONCLUZII

A fost construit şi caracterizat un electrod membrană selectiv ce utilizează ca material electroactiv complexul lisinopril-acid silicowolframic.

Electrodul membrană selectiv a fost caracterizat prin stabilirea funcţiei electrodice, efectul pH-ului, influenţa tăriei ionice, timpul de răspuns şi timpul de întrebuinţare, precum şi selectivitatea electrodului.

Metoda de analiză a fost validată, stabilindu-se: liniaritatea metodei (pe domeniul 10^{-2}M-10^{-7}M), coeficientul de corelaţie (r = 0,9991), limita de detecţie ($8,66\times10^{-8}$M), limita de cuantificare ($7,8\times10^{-8}$M), precizia metodei (RSD = 1,73%) şi exactitatea metodei (regăsire medie = 99,92%, RSD = 1,32%).

În concluzie, metoda de analiză propusă este simplă, uşor de executat şi sensibilă. De asemenea metoda este liniară, precisă şi exactă.

BIBLIOGRAFIE

1. Arida H, Ahmed M, Ali A. Preparation, characterization, and analytical application of ramipril membrane-based ion-selective electrode. *Int J Anal Chem* 2009; 1: 1-7.
2. Abdel-Fattah L, El-Kosasy A, Abdel-Aziz L, Gaied M. Novel ion selective electrodes for determination of lisinopril: a study of plasma and plasma proteins effect. *J Am Sci* 2010; 6 (10): 1115-1121.
3. Aboul-Enein HY, Bunaciu A, Bala C, Fleschin S. Enalapril and ramipril selective membranes. *Anal Lett* 1997; 30 (11): 1999-2008.
4. Constantinescu IC. *Potenţiometria. Aplicaţii ale potenţiometriei în analiza farmaceutică*. Bucureşti: Tehnoplast Company SRL, 2009.
5. Liteanu C, Rădulescu Gh. *Bazele membranologiei*. Bucureşti: Ed. Ştiinţifică şi Enciclopedică, 1984.
6. Covington AK. *Ion-Selective Electrode Methodology*. Boca Raton, Florida: CRC Press Inc., 1979.
7. Luca C. *pH-ul şi aplicaţiile lui*, Bucureşti: Ed. Tehnică, 1973.
8. Oprean R, Rozet E, Dewé W. *Ghid de validare a procedurilor analitice cantitative*. Cluj Napoca: Ed. Med. Universitară "Iuliu Haţieganu", 2007.
9. Roman L, Bojiţă M, Săndulescu R, Muntean DL. *Validarea metodelor analitice*. Bucureşti: Ed. Medicală, 2007.
10. Green JM. A practical guide to analytical method validation. *Anal Chem* 1996; 68: 305-309.

Scanned with OKEN Scanner

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 4

ENZYME-ASSISTED PURIFICATION OF DENATURED ATELOCOLLAGEN, USING PRONASE AS SCAVENGING AGENT

S.S. Maier, Vasilica Maier, M. Popa, Cristina Mihaela Ignat
"Gh Asachi" Technical University of Iaşi

ENZYME-ASSISTED PURIFICATION OF DENATURED ATELOCOLLAGEN, USING PRONASE AS SCAVENGING AGENT (Abstract): Collagen liquid-crystal characteristics can be exploited in advanced applications, like microelectromechanical systems (MEMS), collagen-silica biohybrids or intelligent substrates for tissue engineering. Such applications necessarily require high purity of the collagen colloidal solutions, in terms of macromolecular unitary composition, which is equivalent to almost zero poydispersity. In this work a protocol for the enzyme-assisted removal of non-triple helical polypeptide entities in atelocollagen solutions was conceived, using pronase as scavenger, in the presence of poly(ethyleneglycol) (PEG 10000) as a crowding agent, trimethylamine-N-oxide dihydrate, (TMAO) as kosmotropic agent and anhydrous sodium sulfate as anti-chaotrope salt. Unusually high enzyme concentration (3 : 100 w/w 5 U/mg Pronase : total dry protein) imposes the triple-helix integrity protection, which was achieved by means of protective adjuvants. The adjuvant agents mixture comprising the crowder, the kosmotrope and the anti-chaotropic salt, was formulated according to the Design of Experiments (DOE) principles. The crowding agent represents the key factor in modulating pronase hydrolytic action upon atelocollagen substrate. The optimal adjuvant mixture tested in order to confirm the model validity had the composition: 0.675 PEG, 0.200 TMAO, 0.125 Na_2SO_4 (mass fractions). The proposed protocol is suitable for purifying medium and large quantities of atelocollagen previously solubilized through an alkali-enzyme technique. **Key words**: ATELOCOLLAGEN, PURIFICATION, ENZYME-ASSISTED, PRONASE, CROWDING AGENTS, KOSMOTROPES

As a strong disymmetric biopolymer and having a remarkable intrinsic stiffness, type I collagen self-associates to give chiral nematic phases (liquid-crystals), especially in confined spaces arising from protective concentrations of pure colloidal protein acidic solution, exceeding 80 mg/mL DM. The resulting mesomorphic state offers an important support in a wide variety of applications, mostly in the so-called "Lilliput structures and technologies", e.g. in generating microelectromechanical systems (MEMS) (1). An interesting series of hybrid materials, such as collagen-silica biohybrids, can be also constructed based on collagen aggregates templates (2). This kind of advanced applications however requires medium to large amounts of highly pure, triple-helical intact collagen, in native state or telopeptide deprived, able to participate in long-range self-organizing interactions. Besides, the biomedical applications require non-immunogenicity and morpho-structural stability under *in-vivo* conditions.

All atelocollagen-obtaining techniques starting from natural sources lead to a large polydispersity of solubilized molecules characteristics, both at laboratory scale and at plant scale, at most. "Screening" such a complex colloidal system, to isolate minimally denaturated, intact triple-helical atelocollagen macromolecules, can be done by

Scanned with OKEN Scanner

TABLE I
The restricted mixture design matrix and the measured responses

The structure of the mixture design matrix						
Number of mixture components: 3			Imposed restrictions to mixture components			
Design degree: 3			Variable	Lower value	Upper value	
Design type: extreme vertices			PEG	0.6000	0.9000	
Design augmenting: central point, axial points			TMAO	0.0500	0.2000	
A priori model: third order, full cubic			Na_2SO_4	0.0500	0.2000	
Exp. no.	Order in the experiment	Design point (Fig. 1)	Mixture components (mass fractions)			Measured response
			PEG	TMAO	Na_2SO_4	Total nitrogen, %
1.	10	1	0.6000	0.2000	0.2000	0.071
2.	3	2	0.7500	0.0500	0.2000	0.069
3.	5	3	0.9000	0.0500	0.0500	0.064
4.	12	4	0.7500	0.2000	0.0500	0.067
5.	9	5	0.8250	0.0500	0.1250	0.068
6.	4	6	0.8250	0.1250	0.0500	0.066
7.	7	7	0.6750	0.2000	0.1250	0.069
8.	1	8	0.6750	0.1250	0.2000	0.072
9.	6	9	0.7500	0.1250	0.1250	0.063
10.	2	10	0.6750	0.1625	0.1625	0.061
11.	8	11	0.7500	0.0875	0.1265	0.065
12.	13	12	0.8250	0.0875	0.0875	0.060
13.	11	13	0.7500	0.1625	0.0875	0.065

various physicochemical methods. This paper focuses on a procedure, feasible at large scale, able to scavenge atelocollagenic sols by enzymatically degrading all the denaturated protein molecules, resulting in a mixture of "undamaged" atelocollagen molecules and of easily ultrafiltrable polypeptides. The protocol can be applied in a stand-alone purifying operation, or can be adjusted, to enhance the clasic pepsin – papain solubilizing techniques of collagenic sources.

In the main, the proposed scavenging technique is based on the limited cleavage ability of proteolytical enzymes, other than collagenase, to hydrolyze the peptide bonds inside the native helical region of collagen macromolecule, and even of chemicaly non-altered α-chains decoupled from the triple helix. The only portions of fibrillar collagen that can be split up or divided by usual proteases are the telopeptides, placed at both ends of the macromolecule. Telopeptides accelerate the linear and lateral assembly of collagen fibrils, both *in vivo* and *in vitro*, but do not provide fibrillogenesis competency by themselves. So, they are unessential in supramolecular self-assembly (3) or in long-range physicochemical interactions of atelocollagen (4), but are involved in nucleation (5), the first step in supramolecular structuring. Because telopeptides represent the sites of collagen immunogenicity (6), they must be removed in all xenogenic biomedical applications.

Commercial preparations marked as Pronase represent complex mixtures of endopeptidases (serine proteases and metalloproteases) and exopeptidases (carboxypeptidases and aminopeptidases) isolated from

Scanned with OKEN Scanner

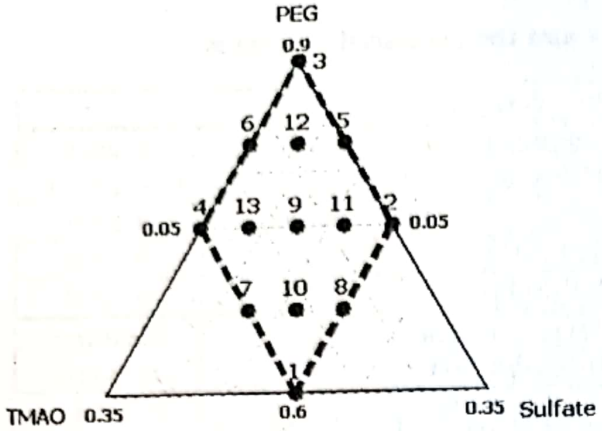


Fig. 1. The experimental design of tertiary adjuvants mixture

Streptomyces griseus. The product is free of nucleases, but comprises alkaline phosphatases and 20% calcium acetate (7). It exerts proteolytic activity upon both denatured and native proteins, which in general are broken down into individual amino acids. Pronase inhibiting and inactivating is very difficult, because of its complex composition, but all included proteases can be removed by ultrafiltration from atelocollagen solution, due to the fact that the molecular weights of individual components range between 20 and 60 kDa. The optimum pH range is between 7.0 and 8.0, but the preparation is very stable in the pH range of 6.0 to 9.0. Outside the pH range 4.0 to 10.0, pronase is unstable. The optimum temperature lies in the range of 40 to 60°C. Even in dilute solutions, pronase is not very temperature sensitive; it loses activity at 80°C, an unfeasible temperature in collagen processing.

Treating alkali-enzyme solubilized collagen with Pronase guarantee the spliting-off of both telopeptides (5), with minimal impact on triple helical domain, in the context of complete hydrolysis of denaturated forms of collagen and of macromolecular subfragments detached from the triple-helix (alpha and beta chains). Comparing to the enzymes used in the solubilizing step, tipically pepsin or papain, pronase cuts the telopeptides in the closest position to the helical region (4). This kind of action is important in the obtaining hypoimmunogenic atelocollagen, but slows down all the assembly processes.

Supplemental precautions have to be taken when working with Pronase on collagen colloidal solution, in order to modulate the proteolytic action, and to limitate parasitic cleavage of peptide bonds. PH lower than optimal and higher ionic strength are the simplest ways to modulate Pronase action, but cannot guarantee the avoidance of unwanted hydrolysis. To prevent extended attack on intact atelocollagen macromolecules, which can intervene both before and after the main telopeptide cleavage action, some kosmotropes and macromolecular crowding agents, together with anti-chaotropic salts must be added to the starting colloidal solution, during a preliminary conditioning step. The kosmotrope and the crowding agent prevent the destructuring of telopeptide- deprived triple-helix, during the final solution processing (pumping, settling/decanting, filtering). According to some authors (8), in dilute solutions and in the presence of crowding agents, the hydrolytic or degradative reactions are likely to be somewhat hindered. The antichaotropic salt preserves the spatiality of solubilized atelocollagen in the presence of the calcium acetate, an active lyotropic salt introduced in the solution by the Pronase product, during the whole period before ultrafiltration, when the calcium acetate is removed together with the antichaotropic salt. Because the majority of proteases included in Pronase require calcium ions to become active, a highly soluble, non-lyotropic calcium salt must be added in the conditioning step.

MATERIALS AND METHODS

The primary atelocollagen solution was obtained starting from newborn pigskin, pursuing a 52-operation plant-scale proce-

Scanned with OKEN Scanner

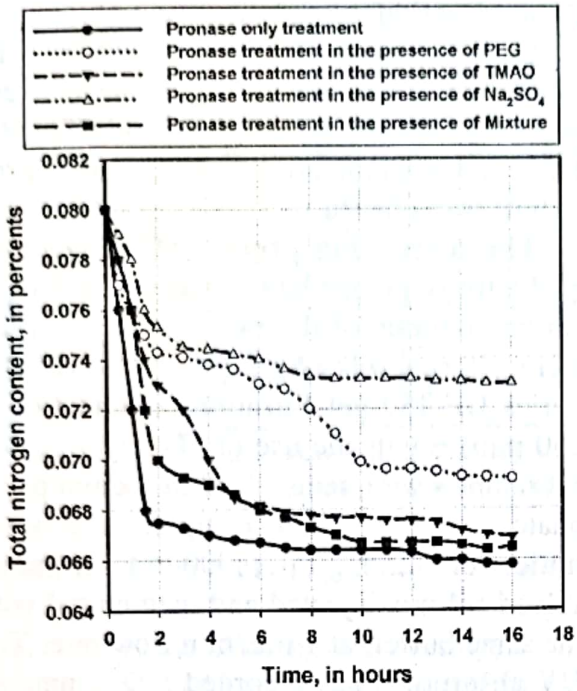


Fig. 2. Time evolution of total nitrogen content in the processed atelocollagen sol

dure, based on alkali pre-treatment, papain solubilization / refining and acid resolubilization processes, resulting in a concentrated impure, acidic atelocollagen solution, with slightly variable characteristics from one batch to another (1.6 ÷ 1.8% DM, 1.2 ÷ 1.35% protein content, aprox. 75 g protein / 100 g DM, pH 3.1 ÷ 3.3, global isoelectric pH range 4.12 ÷ 4.16, no sediment after 30 minutes centrifugation at 8000 g RCF).

Pronase was purchased from Fluka (Pronase E, Protease from Streptomyces griseus, P 81750, CAS 9036-06-0, 5 U / mg).

The crowding agent – 10 kDa poly(ethylene glycol) (Fluka P 81280, CAS 25322--68-3) was choosen as crowding agent, because it makes a good compromise between confining (9) and crystallizing (10) effects induced in protein solutions.

The kosmotrope (trimethylamine-N-oxide dihydrate, TMAO, Fluka P 92277, CAS 62637-93-8) was choosen from the nonionic class, due to its minimal electrostatic interference with collagen; its main effect is the decrease of dielectric constant near the surface of triple-helix, by a thinning effect

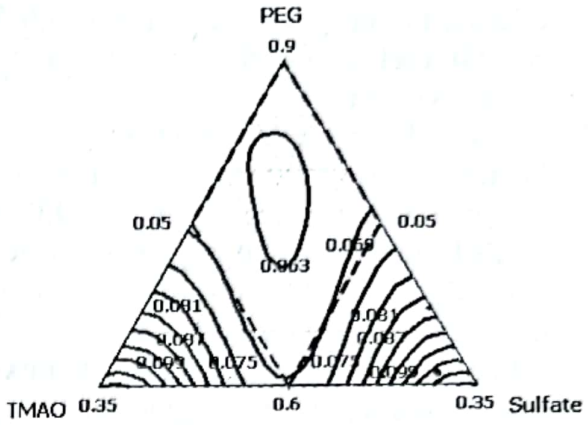


Fig. 3. The dependence of total nitrogen content of Pronase processed atelocollagen sol on the adjuvants mixture composition.

upon the attached double layer. As a consequence, the intra- and inter-catenary hidrogen bridges increase their satability, in the virtue of long-range spatial ordering of the solvent (the water). TMAO is the most efficient in the nonionic kosmotrope series (surpassing betaine, sarcosine, proline, trehalose, sucrose, glycerol and sorbitol) (11). At high concentrations (over 0.4 M) (12), kosmotropes induce collagen precipitation. Supplementary, they slow down the enzyme hydrolysis. This is why TMAO molar fraction in atelocollagen solution must be strictly controlled.

The adjuvant agents mixture comprising the crowder, the kosmotrope and the anti-chaotropic salt (sodium sulfate), was formulated according to the Design of Experiments (DOE) principles. Figure 1 and table 1 summarize the experimental design matrix.

The general experimental procedure was designed in order to identify and quantify the factors affecting the scavenging of atelocollagenic sols by removing the protein forms susceptible to pronase hydrolyze. To achieve rapid hydrolytic effects, a high Pronase to substrate ratio was used (3 : 100 w/w 5 U/mg Pronase : total dry protein), comparing to ratios usually prescribed (1 : 100, according (13)). The proposed scavenging protocol comprised the following steps:

Scanned with OKEN Scanner

1. diluting the raw atelocollagen sol to 0.5 % DM (below 0.4 % dry protein), to reduce viscosity;
2. removing low molecular protein fractions, by ultrafiltering the neutralized atelocollagen sol (pH 7.5) over a 100,000 NMWL membrane; this step is not necessarily required, but it will accelerate the overall scavenging process;
3. sol conditioning with the adjuvants mixture (crowding agent, kosmotrope, anti-chaotrope salt; 8% w/v mixture in a composition accordingly the experimental design matrix) and the calcium salt Pronase activator (0.05 M/dm^3 $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$ solved in the raw or ultrafiltered atelocollagen sol);
4. heating the sol at 38°C, under thermostatic control, in a sterilized glass reactor; if the enzyme treatment cannot be conducted under sterile conditions, 0.01% sodium azide must be added to the sol;
5. Pronase treatment for 16 hours, at 38°C;
6. quick Pronase inactivation by pH lowering to 4.6 with H_3PO_4, under gentle agitation; during acidification, the temperature is lowered to 18°C, by short bursts of carbonic ice;
7. ultrafiltering the purified sol over a 100,000 NMWL membrane;
8. acidification of both the purified sol and the ultrafiltered solution to pH 3.2, with HCl.

Samples of the treated sol were drawn hourly and the atelocollagen concentration was determined. Total nitrogen content of processed atelocollagen sol was determined through the Kjeldahl technique (on a VELP DK6 programmable heating digester and a VELP UDK 132 semiautomatic distillation unit), on samples equivalent to 1 g DM protein, resulted from protective evaporation (40°C, 0.02 kgf/cm^2 = 1961.33 Pa; at this low pressure the boiling point of pure water decreased to approximately 18°C).

The individual adjuvant influence on Pronase action modulating was studied at 75% of its upper limit mass fraction considered in the mixture design matrix, respectively 5.4% w/v PEG, 1.6% w/v TMAO, 1.2% w/v sodium sulfate. The general procedure was obeyed.

The scavenging process efficiency was qualitatively proved by comparing the HPLC chromatograms of the raw and the purified atelocollagen sols. An Agilent Zorbax Bio Series GF-450 gel filtration column (9.4 x 250 mm) was made use of. The lyophilized sol samples were redissolved in sodium phosphate buffer at pH 7.5, up to a concentration of 0.2 mg/mL; 100 mL of redissolved sol was injected and then eluted with the same buffer, at 1 mL/min flow rate. The UV absorption was recorded at 215 nm. At this wavelength, the detection limit of quasi-native atelocollagen is above 2 mg (in good accordance with (14). The column was calibrated with High Molecular Weight Range SIGMA Marker (PN S8320), reconstituted in 2 ml of the same buffer type to those in which the sample was redissolved (0.2 mg/mL final protein concentration).

RESULTS AND DISCUSSION

The individual effect of adjuvants on Pronase activity modulation is depicted in figure 2, comparing to the hydrolytic efficiency of Pronase-only treatment.

The measured response was the total nitrogen content of treated atelocollagen sol after the first half hour, and then every hour after. The anti-chaotropic salt has the strongest inhibitory effect on Pronase hydrolytic activity, due to ion pairing with lateral aminoacidic functions, resulting in a global increase of apparent hydrophobicity of polypeptide chains, at long range. The enzyme will difficultly spot the target sites on protein backbone, thus restraining its activity. The crowding agent seems to delay the Pronase hydrolytic activity and to limit its extent over atelocollagen substrate, probably

Scanned with OKEN Scanner

Table II
Coefficients of the mathematical model fitted to experimental data generated by the mixture experiment

The structure of fitted extended full quartic model		
Main effects	PEG	-0.0228
	TMAO	-0.1896
	Na_2SO_4	-0.1725
Interaction effects	TMAO ?Na_2SO_4	32.1943
Extended effects	1 / PEG	0.0935
Overall adequacy of the model, R^2 (the coefficient of multiple determination)		96.66

by increasing the packaging density of macromolecules. The kosmotrope has the minor direct effect on delaying the hydrolysis.

The study of the modulating efficacity of adjuvant mixtures revealed that the protective effect against extensive Pronase attack over atelocollagen triple-helix correctly fit in the experimental region. Figure 3 depicts the surface responses of mixture compositions, as it resulted from the mathematical model resumed in table II. The choosen extended full quartic type aprioric model was fitted using stepwise procedure. In the final accepted model, all individual adjuvants induced negative sign main effects, suggesting that increasing their mass fraction in the mixture will limit the Pronase hydrolytic activity. The major limiting adjuvant is the kosmotrope, but the anti-chaoptopic salt has a significant contribution, too. A strong sinergetic interaction between the kosmotrope and the anti-chaotrope was identified. A statistically significant extended effect, related to PEG component, suggests that the crowding agent represents the key factor in modulating Pronase hydrolytic action upon the atelocollagen substrate. Summation of the linear main effect (-0.0228.PEG) and the nonlinear extended effect (0.0935/PEG) indicates that the PEG mass contribution to the mixture must be optimized, in order to attain an imposed hydrolytic action. The nonlinear 1/PEG term indicates that the mechanism of Pronase activity modulation by PEG crowder is not purely physical *i.e.* governed by spatial confining only, but also involves chemical interactions, at least at high PEG concentrations.

The modelled effects of individual component mass contribution on modulating Pronase activity are depicted in Figure 4. The most influential constituent is PEG; the other two partners seem to act antagonically towards PEG. In order to obtain a maximal Pronase hydrolytic effect, PEG mass contribution to the adjuvant mixture must not exceed 25% of its accepted interval limits (see figure 4, in correlation to the header of table I), but the other two components mass contribution must exceed 75% of their own accepted interval limits. Therefore, based on the informations offered by Cox response trace plot (figure 4), the optimal adjuvant mixture tested in order to confirm the model validity have the composition: 0.675 PEG, 0.200 TMAO, 0.125 Na_2SO_4.

The modulating effect corresponding to the optimal mixture composition is depicted in figure 2. It is obvious that this mixture is able to recover the individual components inhibitory effects.

The confirmation of the scavenging effect of Pronase treatment is revealed in figure 5. Comparing to the raw atelocollagenic

Scanned with OKEN Scanner

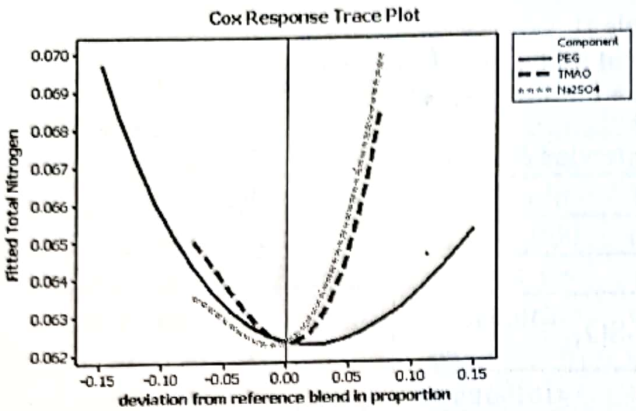


Fig. 4. The individual effects of the mixture components on Pronase activity modulating

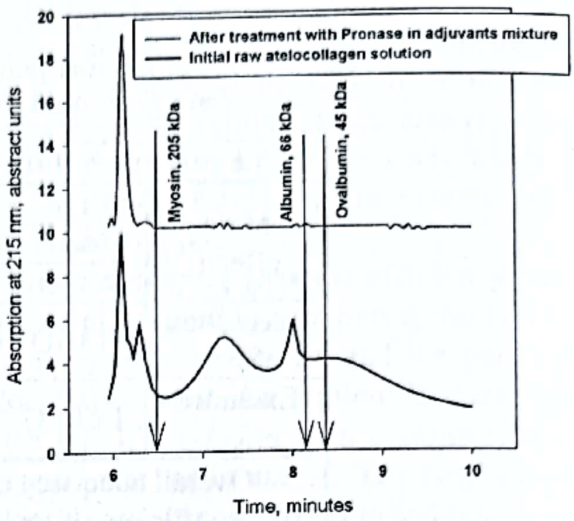


Fig. 5. Comparison between the chromatograms of the raw and the purified atelocollagen sols

sol, after six hours of protected enzyme hydrolysis, the peaks corresponding to molecular weights lower than those of telopeptides-deprived triple-helix dissapeared, but the peak associated to the heavier molecular aggregates preserved its relative amplitude. This confirms the efficiency of atelocollagen protection using optimal mixture of PEG crowder, TMAO kosmotrope and Na_2SO_4 anti-chaotope. The broad peaks, positioned in the raw atelocollagen sol chromatogram, at medium and at low molecular weights, correspond to the denaturated and hydrolyzed collagen forms. These polypeptides were completely hydrolyzed by Pronase.

In figure 5, the position of three known proteins included in the SIGMA marker are shown by arrows, to indicate the range of protein forms in the studied atelocollagen sols. The respective positions, on the time scale are those obtained by the time the Zorbax GF-450 column was calibrated.

CONCLUSIONS

In a protective regime, a certain scavenging effect of Pronase on denaturated atellocolagen colloidal solutions can be achieved.

By sol conditioning with 8% w/v of an optimal mixture including a crowding agent (PEG 10000, at a mass participation fraction of 67.5%), a kosmotrope (TMAO dihydrate, 20% mass fraction) and an anti-chaotropic salt (anhydrous sodium sulfate, 12.5% mass fraction) the Pronase hydrolytic efficacity is minimally altered, but the protective effect over the atelocollagen triple-helix is ensured.

In conditioned sols, Pronase hydrolytically breaks down all the polypeptides resulted from the collagen solubilizing processes, splits up the remaining telopeptide portions, but do not attack the triple-helical domain.

The scavenging protocol described in the paper is able to drastically reduce the polydispersity of atelocollagen colloidal solution, thus offering a way to produce sufficient quantities of stiff, highly self-similar macromolecules to find particular uses in advanced scientific fields, such as in nematic applications, or in scaffolds generation.

ACKNOWLEDGEMENTS

The research work has been supported by the Romanian Ministry of Education and Research, within ANCS Grant ID no. 675 / 2009. This support is very gratefully acknowledged.

Scanned with OKEN Scanner

REFERENCES

1. Maluf N, Williams K. An Introduction to Microelectromechanical Systems Engineering. 2nd edition. London: Artech House Inc., 2004.
2. Eglin D, Mosser G, Giraud-Guille M-M, Livage J, Coradin T. Type I collagen, a versatile liquid crystal biological template for silica structuration from nano- to microscopic scales. *Soft Matter* 2005; 1: 129-131.
3. Kuznetsova N, Leikin S. Does the triple helical domain of type I collagen encode molecular recognition and fiber assembly while telopeptides serve as catalytic domains? *J Biol Chem* 1999; 274 (51): 36083-36088.
4. Sato K, Ebihara T, Adachi E, Kawashima S, Hattori S. Possible involvement of aminotelopeptide in self-assembly and thermal stability of collagen I as revealed by its removal with proteases. *J Biol Chem* 2000; 275 (33): 25870-25875.
5. Helseth DL, Veis A. Collagen self-assembly in vitro. Differentiating specific telopeptide-dependent interactions using selective enzyme modification and the addition of free amino telopeptide. *J Biol Chem* 1981; 256 (14): 7118-7128.
6. Schmitt FO, Levine L, Drake MP, Rubin AL, Pfahl D, Davison PF. The antigenicity of tropocollagen. *PNAS* 1964; 51 (3): 493-497.
7. *** Pronase - Prospectus, Roche Applied Science, 2004.
8. Somalinga BR, Roy RP. Volume exclusion effect as a driving force for reverse proteolysis. Implications for polypeptide assemblage in a macromolecular crowded milieu. *J Biol Chem* 2002; 277 (45): 43253-43261.
9. Winzor DJ, Wills PR. Molecular crowding effects of linear polymers in protein solutions. *Biophys Chem* 2006; 119: 186-195.
10. Bhat R, Timasheff SN. Steric exclusion is the principal source of the preferential hydration of proteins in the presence of polyethylene glycols. *Protein Science* 1992; 1 (9): 1133-1143.
11. Street TO, Bolen DW, Rose GD. A molecular mechanism for osmolyte-induced protein stability. *PNAS* 2006; 103 (38): 13997-14002.
12. Mello CC, Barrick D. Measuring the stability of partly-folded proteins using TMAO. *Protein Sci* 2003; 12: 1522-1529.
13. Deyl Z, Rosmus J, Adam A. Peptide fragments released from the collagen molecule by pronase. *FEBS Letters* 1971; 12 (3): 176-178.
14. van der Rest M, Fietzek PP. A comprehensive approach to the study of collagen primary structure based on high-performance liquid chromatography. *Eur J Biochem* 1982; 125 (3): 491-496.

NOUTĂŢI

HIPERTENSIUNEA LA COPII ŞI ADOLESCENŢI: EPIDEMIOLOGIE ŞI ISTORIE NATURALĂ

Hipertensiunea arterială primară este detectabilă la copii şi adolescenţi şi, asemenea adulţilor, este asociată cu istoric familial pozitiv de hipertensiune, obezitate şi stil de viaţă. *Owing* bine-stabilit că obezitatea în rândul copiilor este epidemică, prevalenţa populaţională a valorilor tensionale mari este în creştere în rândul tinerilor. Hipertensiunea în copilărie este de regulă asociată cu alţi factori de risc cardiovascular la fel ca şi obezitatea. Deşi decesul şi dizabilităţile cardiovasculare nu survin în rândul copiilor hipertensivi, sunt detectabili alţi markeri ai leziunii de organ cum ar fi hipertrofia ventriculară stângă, îngroşarea peretelui carotidian, modificări vasculare retiniene, şi chiar modificări cognitive subtile. Considerând rata de hipertensiune verificată (>3%) şi de pre-hipertensiune (>3%) întâlnite la copii şi adolescenţi asimptomatici, se poate afirma că în viitor, pe termen lung, aceasta va fi o serioasă problemă de sănătate în copilărie (Falkner B, Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history, *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1219-1224).

Mihaela Munteanu

Scanned with OKEN Scanner

CONSIDERAŢII BIOMECANICE CU PRIVIRE LA FOLOSIREA SUBSTITUIENŢILOR OSOŞI ÎN TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL OSTEOMIELITELOR CRONICE

Daniela Damir[1], Fl. Munteanu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Institutul de Medicină Legală Iaşi
1. Disciplina de Medicină legală, Etică şi deontologie, Bioetică
Facultatea de Bioinginerie Medicală
2. Disciplina de Tehnologie protetică şi Biotehnologie

BIOMECHANICAL CONSIDERATION REGARDING BONE SUBSTITUTES USE IN CHRONIC OSTHEOMIELITIS SURGICAL TREATMENT (Abstract): The main aim of this study is to present the use of bone substitutes in chronic ostheomielitis surgical treatment and its biomechanical influence. **Material and methods**: First step is three-dimensional reconstruction to one femur using CT sections; the second is the reconstruction of infected bone volume, synthesis of material properties, synthesis of loading forces, synthesis of boundary condition and, finally, finite element analysis. **Results**: The calculated Von Mises stress as a result of finite element analysis indicates that bone substitute implantation lead to a stress distribution in bone similar with a health femur. **Key words**: OSTHEOMIELITIS, BONE SUBSTITUTE, FINITE ELEMENT ANALYSIS

Osteomielita este inflamaţia osului şi a măduvei sale produsă prin infectarea pe calea sângelui (hematogenă) cu stafilococul auriu (o bacterie care populează şi suprafaţa tegumentară) sau alţi germeni (pneumococ, colibacil). Boala se poate prezenta sub o forma cronică sau acută.

Osteomielita cronică este o inflamaţie a osului care nu a fost precedată de fenomene de osteomielită acută. Clinic, semnul cel mai important îl constituie durerea, care este spontană şi intermitentă, calmându-se prin repaus. Aceasta are în general caracter nocturn.

În cazul osteomielitei cronice, tratamentul de elecţie va fi cel chirurgical, tratament ce vizează îndepartarea sechestrelor osoase ce întreţin infecţia.

Incizia se face la nivelul arătat de radiografie sau în locul unde există fistule ce drenează puroi din profunzime şi se îndepărtează sechestrul osos, care uneori poate fi de mărime apreciabilă, chiuretându-se cavitatea restantă.

Pentru o reintegrare socială rapidă a pacientului, este necesară umplerea cavităţii restante, rezultate în urma chiuretării, cu substitut osos care consolidează zona afectată, pe de o parte, iar pe de altă parte, în condiţiile în care substitutul osos este bioresorbabil, permite o regenerare facilă a ţesutului osos (1).

În această lucrare se va face o evaluare a stării de tensiuni care apar la nivelul unui femur afectat de osteomielită, a distribuţiei eforturilor unitare atunci când, în urma unei intervenţii chirurgicale, se îndepărtează ţesutului infectat şi în situaţia în care în cavitatea rezultată în urma chiuretării se introduce substitut osos.

Scanned with OKEN Scanner

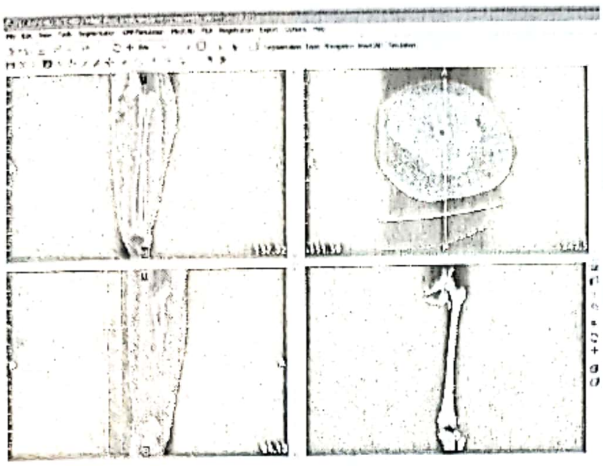


Fig. 1. Secţiunile CT şi rezultatul reconstrucţiei tridimensionale

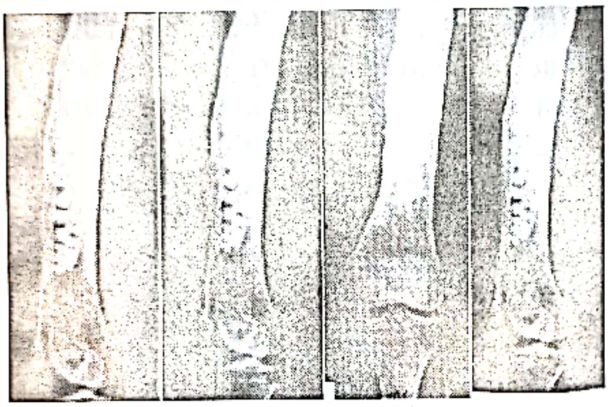


Fig. 3. Radiografii care stau la baza reconstrucţiei tridimensionale a zonei de os infecate

Comparaţia dintre cele două cazuri demonstrează un beneficiu biomecanic deosebit de important al substitutlui osos asupra osului ce se afla în proximitatea zonei infectate.

MATERIAL ŞI METODĂ

Modelarea virtuală ce va fi descrisă în cele ce urmează şi care este folosită frevent în evaluarea tensiunilor de la diferite nivele ale organismului uman, precum în: endoprotezare, radioterapie etc. (2,3), presupune parcurgerea următorilor paşi: sinteza obiectivelor analizei, sinteza geometrică a structurii, sinteza proprietăţilor de material, sinteza încărcărilor ce acţionează asupra structurii, sinteza reazemelor şi analiza propriuzisă (4,5,6).

a) ***Sinteza obiectivelor analizei.*** Analiza în element finit ce va fi făcută în continuare,

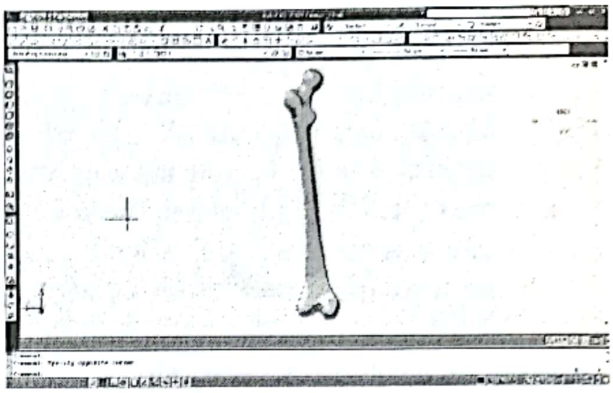


Fig. 2. Reprezentarea femurului în 3D în urma reconstrucţiei în AutoCAD 2009

urmăreşte evaluarea statică a tensiunilor, a deformaţiilor şi a deplasărilor apărute la nivelul femurului, în cele trei cazuri enunţate în introducere: femur normal, femur infectat şi femur tratat chirurgical cu cavitate restantă şi cavitate restantă umplută cu substitut osos.

b) ***Sinteza geometrică a structurii.*** Pentru analiza curentă, care va fi făcută tridimensional (3D), se apelează la secţiunile CT ale coapsei, incluzând partea distală a pelvisului şi partea proximală a gambei (fig. 1). Secţiunile se inserează în soft-ul Mimics 10.01 care are posibilitatea de a reconstrui tridimensional, în urma aplicării unui set minim de comenzi, structurile osoase. Din modelul rezultat în Mimics, s-au extras secţiunile importante ale femurului, utilizând un alt soft dedicat reconstrucţiei 3D: AutoCAD 2009 (fig. 2).

În continuare se procedează la delimitarea zonei infectate din femur. În acest sens sunt utilizate un set de radiografii, care permit determinarea formei volumului infectat şi localizarea acestuia (fig. 3, 4).

Următorul pas constă în exportarea solidului din AutoCAD, reprezentat de femurul infectat, în soft-ul de analiză în elemnet finit Algor FEMPRO V. 23.1. În AutoCAD, se exportă şi se salvează fisierul cu extensia *.*sat. După deschiderea soft-ului Algor se deschide fisierul exportat anterior. Se dă comanda mesh, rezultatul fiind o discre-

Scanned with OKEN Scanner

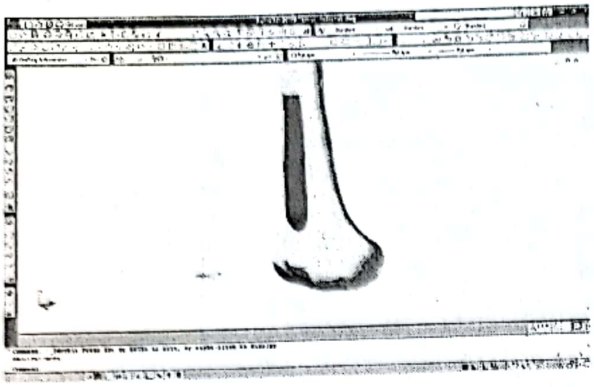


Fig. 4. Reprezentarea reconstrucţiei tridimensionale a zonei de os infectate

TABELUL I

Caracteristicile de material pentru fiecare componentă a structurii

Componentă	Modul de elasticitate [MPa]	Coeficientul lui Poisson	Densitate [kg/m^3]
Os	13.800	0,34	1100
Os infectat	150.000	0.4	1500
Substitut osos	55	0.45	1000

tizare a solidului reprezentat de femurul infectat. Rezultatul poate fi vizualizat în fig. 5.

c) Sinteza proprietăţilor de material

Pentru a se putea face analiza în element finit, trebuie definite, pe rând, pentru fiecare componentă a structurii: tipul de material, în care se vor defini, următoarele mărimi:

- densitatea materialului [kg/m^3];
- modulul de elasticitate [N/m^2];
- coeficientul lui Poisson;
- modulul de elasticitate transversal [N/m^2] sau [Pa].

Se vor defini caracteristicile de material pentru os, ţesut osos infectat şi substitut osos (7,8,9) (tab. I).

d) Sinteza forţelor ce acţionează asupra structurii. Pe lângă muşchii care produc mişcările de flexie-extensie, abducţie-adducţie şi de rotaţie de la nivelul articulaţiei şoldului, mai sunt muşchii care au origine pe femur: biceps femural porţiunea scurtă şi cei trei muşchi vaşti, lateral, medial şi intermediar (fig. 1). În aplicarea forţelor asupra femurului s-a

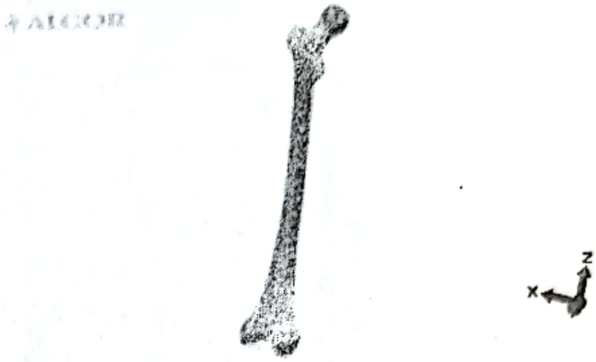


Fig. 5. Femurul infectat după operaţia de mesh-are

considerat forţa care acţionează asupra capului femural (care include forţele date de muşchii abductori, ischio-gambieri şi drept femural) şi forţele date de muşchii care au origine pe femur (fig. 6).

Valorile forţelor aplicate sunt (4):

F_1 = 80N (muşchiul biceps femural porţiunea scurtă);

F_2 = 80N (muşchiul vast lateral);

F_3 = 70N (muşchiul vast intermediar);

F_4 = 90N (muşchiul vast medial);

F_5 = 2500N (forţa care acţionează asupra capului femural).

e) Sinteza reazemelor. Reazemele (locul de sprijin) se consideră a fi pe suprafaţa condililor femurali, şi reprezintă forţe de reacţiune ale forţelor musculare care acţionează pe femur (fig. 6).

REZULTATE

Odată parcurse toate etapele premergătoare amnalizei cu element finit, se dă comanda *analyse*.

Rezultatul distribuţiei de tensiuni este reprezentat şi poate fi vizualizat în fig. 7, unde sunt ilustrate stările de tensiuni pentru un femur normal (fig. 7.a), un femur infectat (fig. 7.b), femurul infectat după chiuretarea zonei infectate (fig. 7.c) şi situaţia în care cavitatea rezultată în urma chiuretării este plombată cu substitut osos (fig. 7.d). În fig. 7.e este reprezentat femurul mesh-at împreună cu volumul cavităţii chiuretate.

Scanned with OKEN Scanner

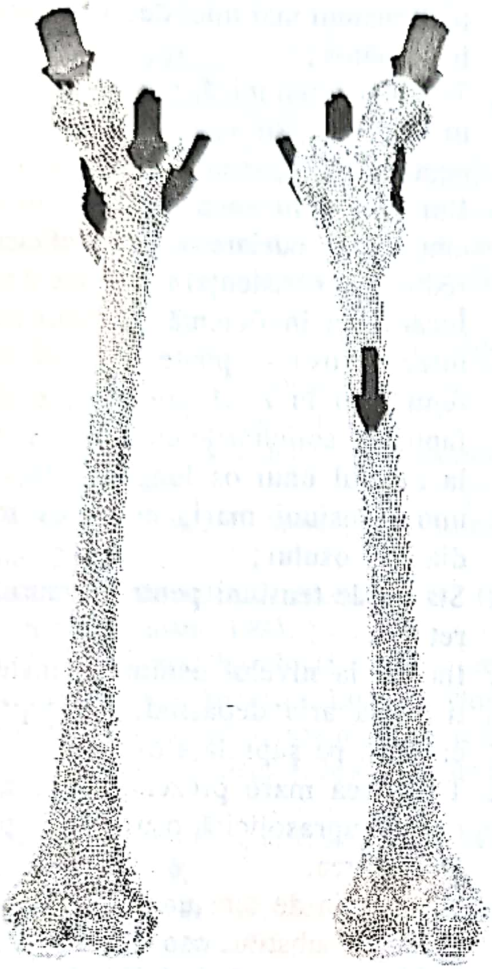


Fig. 6. Forţele date de muşchii vaşti, biceps femural (porţiunea scurtă) şi rezultanta de la nivelul capului femural

DISCUŢII

Se iau în discuţie cele patru cazuri analizate anterior.

În fig. 7, sunt ilustrate detaliile care cuprind zona în care se află infecţia osoasă şi mesh-ul femurului infectat, pentru a se putea face o corespondenţă corectă între distribuţia de tensiuni a fiecărui caz analizat şi poziţionarea volumului infectat (ulterior chiuretat sau a zonei cu substitut osos).

În comparaţie cu distribuţia de tensiuni de la nivelul femurului normal (fig. 7.a) se observă că pentru femurul infectat, în zona infecţiei, tensiunile au o valoare mai mică (fig. 7.b).

Femurul chiuretat prezintă o arie mare a tensiunii de valoare maximă (7kPa), în comparaţie cu cele ilustrate în figurile 7 a, b şi c.

Pentru femurul tratat cu substitut osos tensiunea are aceleaşi valori maxime ca şi pentru femurul normal (fig. 7.d), diferenţa fiind infomă.

Distribuţiile de tensiuni ilustrate în fig. 7, oferă informaţii asupra comportării biomecanice a osului. Pentru femurul cu infecţie osoasă, se observă că osul sănătos, adiacent infecţiei osoase, este mai puţin încărcat în comparaţie cu femurul normal.

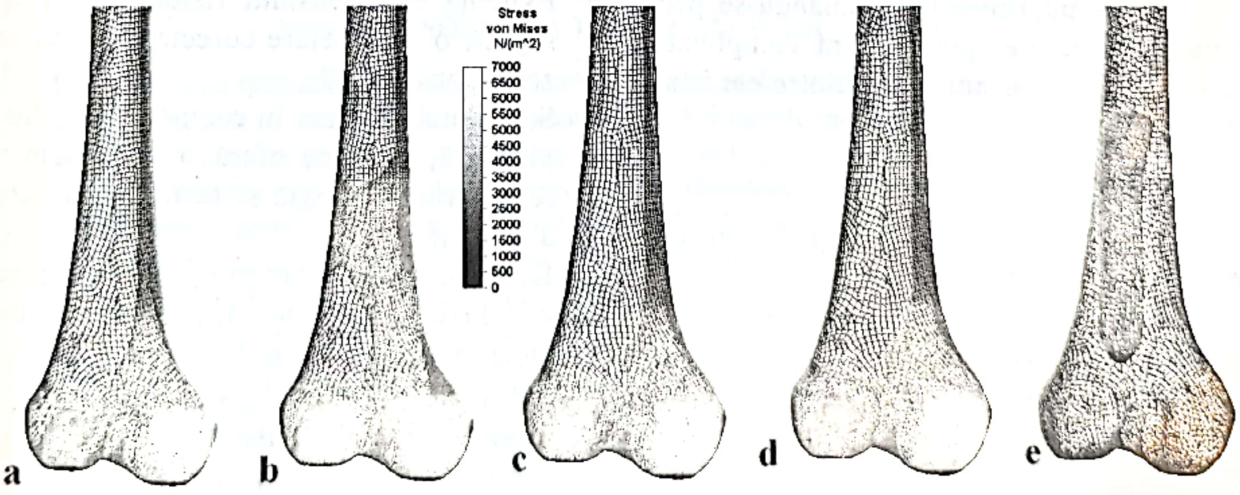


Fig. 7. a – distribuţia de tensiuni pentru femurul normal ; b – distribuţia de tensiuni pentru femurul cu infecţie osoasă ; c – distribuţia de tensiuni pentru femurul la care s-a îndepărtat infecţia osoasă prin chiuretaj ; d – distribuţia de tensiuni pentru femurul tratat cu substitut osos ; e – reprezentarea mesh-ată a femurului, cu evidenţierea zonei infectate.

Scanned with OKEN Scanner

Conform principiilor remodelării osoase şi ale mecanotransducţiei (10,11,12,13) într-un os mai puţin încărcat decât în condiţii fiziologice, normale, nu se mai realizează o reconstrucţie osoasă eficientă, ceea ce duce la o rarefiere osoasă, scăderea densităţii osului şi, implicit a rezistenţei la rupere (tensiunea de rupere a osului este direct proporţională cu densitatea osului la pătrat).

Acest lucru presupune posibilitatea apariţiei unei fracturi patologice, coroborată şi cu fragilitatea osului infectat (rigiditate mai mare, modul de elasticitate mai mare dar şi o elasticitate scăzută).

Astunci când, însă, distribuţia de tensiuni maxime se întinde pe o arie mai mare (fig. 7.c), osul este suprasolicitat, fiind posibilă o fractură înainte ca osul să se adapteze, în sensul densificării şi rigidizării.

În situaţia tratării zonei infectate cu substitut osos distribuţia de tensiuni ilustrază condiţiile unei regenerări ososase eficiente, fapt care, combinat cu proprietatea de resorbţie a substitutului osos, duce la refacerea ţesutului osos distrus prin infecţie (14,15).

Concluzia care se poate trage în urma analizei cu element finit este că, în cazul unei osteomielite cronice (semnul cel mai important il constituie durerea care este spontana si intermitenta, calmandu-se prin repaus), netratate, pot surveni complicaţii cu caracter biomecanic, una dintre ele fiind fractura.

CONCLUZII

În urma acestui studiu se pot trage următoarele concluzii:

1. Distribuţia de tensiuni pentru un femur cu infecţie osoasă:

a. Induce la nivelul osului adiacent infecţiei tensiuni mai mici decât în cazul osului sănătos;

b. Tensiunea mai mică, presupune existenţa unor deformaţii mai mici ale osului adiacent infecţiei, o circulaţie ineficientă a fluidului prin canalicule şi, în consecinţă, o remodelare osoasă ineficientă, cu reducerea rezistenţei mecanice a osului;

c. Încărcarea ineficientă a osului adiacent infecţiei osoase poate duce la fractura femurului în zona infectată, ştiut fiind faptul că solicitările complexe care apar la nivelul unui os lung duc la apariţia unor tensiuni mari, mai ales in zona diafizei osului;

2. Starea de tensiuni pentru femurul chiuretat:

a. Induce la nivelul osului o tensiune întinsă ca arie depăşind, chiar proiecţia cavităţii pe suprafaţa osoasă;

b. Tensiunea mare prezentă pe o arie întinsă, suprasolicită osul, fiind posibilă fracturarea.

3. Distribuţia de tensiuni pentru un femur tratat cu substitut osos:

a. Induce la nivelul osului adiacent substitutului tensiuni cu aceleaşi valori ca şi în cazul femurului normal, dar cu o arie de acţiune mai mare;

b. Exitenţa unei tensiuni fiziologice, presupune o remodelare corectă a osului în zona considerată;

c. Substitutul osos are în componenţă hidroxiapatită, ceea ce oferă o bază pentru reconstrucţie osoasă şi în regiunea care a fost infectată;

4. Din cele enunţate anterior, se poate trage concluzia că tratamentul infecţiei osoase cu substitut osos este benefică, mai ales din punctul de vedere al comportării biomecanice a osului.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Georgescu N. *Ortopedie Traumatologie*. Curs litografiat. Iaşi: Universitatea de Medicina şi Farmacie „Gr.T. Popa", 1996.
2. Munteanu Fl, Botez P. Optimizarea indicaţiilor de alegere a tipului de proteză de şold prin utilizarea analizei cu element finit. *Rev Med Chir Soc Med Nat* 2007; 111 (4): 1084-1089.
3. Munteanu Fl, Munteanu A, Bild E. Evaluarea distribuţiei de temperatură tumorală în hipertermia superficială cu microunde prin metoda analizei cu element finit. *Rev Med Chir Soc Med Nat* 2008; 112 (1): 266-271.
4. Cook R. *Concepts and Applications of Finite Element Analysis*. New York: John Wiley, 1999.
5. *** ALGOR, www.caddigest.com/
6. *** Algor www.3dcadtutorials.com/
7. Nordin M, Frankel VH. *Basic Biomechanics of the Musculoskeletal System*. 3rd ed. London: Lea & Ferbinger, 1998.
8. Munteanu Fl, Botez P. *Biomecanica aparatului locomotor*. vol. I. Iaşi: Ed. Casa de Editură Venus, 2006;
9. Tencer AF, Johnson KD. *Biomechanics in Orthopedic Trauma*. Philadelphia: Martin Dunitz, Lippincott Company, 1993.
10. Peoc'h M. Normal histologic architecture of tissue. In: Poitout D editor. *Biomechanics and Biomaterials in Orthopedics*. London: Springer-Verlag, 2004.
11. Cowin SC. On mechanosensation in bone under microgravity. *Bone* 1998; 22 (5): 119S-125S.
12. Burger EH, Klein-Nulend J. Microgravity and bone cell mechanosensitivity *Bone* 1998; 22 (5): 127S-130S.
13. Burger EH, Klein-Nulend J. Responses of bone cells to biomechanical forces in vitro. *Adv Dent Res* 1999; 13: 93-98.
14. Duncan RL, Turner CH. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calc Tiss Int* 1995; 57: 344-358.
15. Nomura S. Molecular events caused by mechanical stress in bone. *Matrix Biol* 2000; 19: 91-96.

NOUTĂŢI

BOALA OSOASĂ ŞI HIPERCALCIURA LA COPIL

În literatura de specialitate există puţine studii privind masele osoase şi hipercalciuria idiopatică al copil (IH). Când a fost efectuată, măsurarea densităţii minerale osoase (BMD) a relevat o scădere semnificativă a Z-scorului pentru copiii cu IH, la nivelul apofizei spinoase spinei lombare şi mai puţin important la nivelul colului femural. Câteva investigaţii au descris natura mecanismelor implicate în pierderea de masă osoasă la aceşti copii. Unele studii desemnează creşterea reabsorbţiei osoase ca mecanism al pierderii osoase. Nu sunt raportări privind evaluarea prin biomarkeri specifici pentru formarea osoasă la copii cu IH. Totuşi, cei mai mulţi dintre copiii cu IH din aceste raportări au demonstrat o creştere staturală normală, ceea ce pare puţin probabilă în condiţiile unei alterări în formarea osoasă. Cauza creşterii rezorbţiei osoase, de asemenea, nu este pe deplin stabilită dar, factori genetici, indisciplina alimentară şi alterarea producţiei de citokine au fost propuşi drept contributori la descreşterea BMD observată la copiii cu IH. O fixare minerală optimă în os pe parcursul copilăriei şi al adolescenţei este importantă în atingerea unui vârf al masei osoase şi poate servi la prevenirea apariţiei osteoporozei la adult. Aceasta justifică eforturile de a înţelege mecanismele de pierderea a masei osoase la copiii cu IH (Zerwekh JE. Bone disease and hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25 (3): 395-401).

Mihaela Munteanu

Scanned with OKEN Scanner

CARACTERISTICILE ŞI PROPRIETĂŢILE DE SUPRAFAŢĂ ALE POLI(ETER)URETANULUI PU-PTHF/MDI/HPC CU POTENŢIALE APLICAŢII ÎN PROTEZAREA CARDIOVASCULARĂ

Maria Butnaru[1], Cristina-Daniela Dimitriu[2], Doina Macocinschi[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
1. Disciplina de Biologie celulară şi moleculară
Facultatea de Medicină
2. Disciplina de Biochimie
3. Institutul de Chimie Macromoleculară "P. Poni" din Iaşi

SURFACE PROPERTIES AND CHARACTERISTICS OF PU-PTHF/MDI/HPC POLY (ETHER)URETHANE FOR CARDIOVASCULAR PROSTHESIS (Abstract): The polyurethanes are very used materials for medical devices. Their segmented block-copolymeric structures endows them a wide range of versatility in terms of tailoring their physical properties, and tissue compatibility. **Material and method**: A new polyether-urethane based material (PU-PTHF/MDI/HPC) was studied on bio-integration capacity in cardiovascular applications. In this respect, surface and bulk structure analysis, albumin and fibrinogen adsorption (in noncompetitive and competitive condition) and thrombogenicity have been evaluated. It was found that PU-PTHF/MDI/HPC surfaces had different roughness and bulk interconnected, well developed porous structure. As protein adsorption properties, preferential adsorption for albumin of material was observed. **Results**: Thus, 0.280 ± 0.04 mg/cm^2 and 0.260 ± 0.01 mg/cm^2 of albumin adsorb on PU-PTHF/MDI/HPC in noncompetitive and competitive conditions, while fibrinogen adsorption was 0.044 ± 0.02 mg/cm^2 and 0.040 ± 0.01 mg/cm^2. The clot amount test experiment have shown that clot weight of control blood was 24.8 ± 2.03 mg, the clot weight formed by polyurethane was 28.4 ± 2.93 mg and the clot weight formed by thrombogenic positive control (collagen membrane) was 42.5 ± 3.50 mg. **Conclusions**: From our study we could conclude: 1 - PU-PTHF/MDI/HPC polyurethane membranes have two-interface structure that could be advantageous for cavitary or tubular medical devices; 2 – the protein adsorption results and clot formation test revealed a thromboresistent behavior of PU-PTHF/MDI/HPC, appropriate for cardiovascular applications. **Key words:** POLYURETHANE, PROTEIN ADSORPTION, THROMBORESISTANCE, CARDIOVASCULAR APPLICATIONS

Polimerii poliuretanici sunt o clasa importantă de materiale sintetice, utilizate pe larg în domeniile biomedicale. Numeroase produse comerciale pe bază de polimeri poliuretanici cu aplicaţii cardiovasculare precum grefe vasculare, valve cardiace, componente ale inimii artificiale, baloane pentru angioplastii, catetere sau altele sunt în prezent disponibile (1,2,3,4). Principalele avantaje ale acestui tip de polimer sunt datorate structurii bloc-segmentate, în care alternează segmentele rigide şi cele flexibile. Astfel, se pot obţine numeroase structuri cu proprietăţi mecanice, fizico-chimice şi de suprafată diferite, în funcţie de componentele de pornire a sintezei, a modului de conducere a reacţiei de polimerizare, precum şi de metodele de obtinere a suporturilor (filme, bureţi, spume etc.). Diversitatea poliuretanilor, explicată prin varietatea segmentelor rigide şi

Scanned with OKEN Scanner

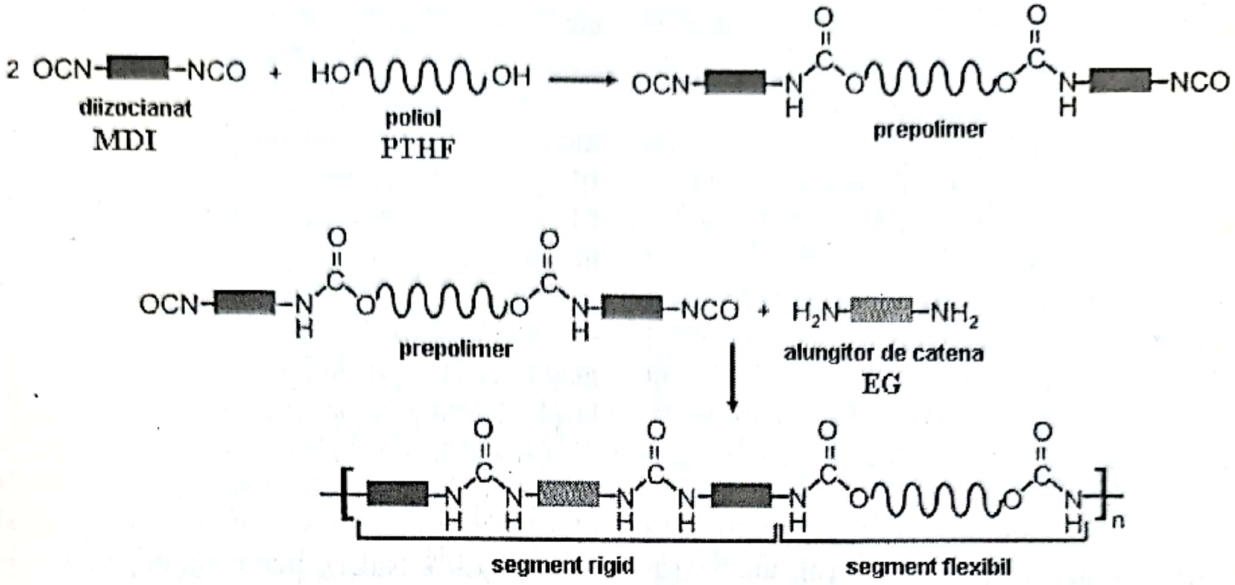


Fig. 1. Reprezentarea schematică a principiului de obţinere PU-PTHF/MDI/HPC

a celor flexibile utilizate la sinteza dibloc--polimerilor, este imbogăţită continuu datorită tehnologiilor noi de obţinere a structurilor mai complexe, de tipul tribloc sau a celor de hidrogeluri (5,6).

În calitate de segmente flexibile, la sinteza poliuretanilor sunt utilizaţi macrodiolii de tip: polietilenglicol (PEG), polietilenoxid (PEO), polipropilenoxid (PPO), policaprolactonă (PCL) şi multe altele. Pentru segmenele rigide sunt frecvent utilizaţi diizocianaţii de tip: diizocianatohexan (HDI), diizocianatobutan (BDI), difenilmetandiizocianat (MDI) şi altele. Prin interacţia celor două componente se obţine un prepolimer, care este extins mai apoi cu ajutorul unui alungitor de catenă de tipul etilenglicolului (EG) a butandiolului (BD) şi a altor molecule cu proprietăţi de legare asemanatoare.

Deşi poliuretanii sunt o clasă de materiale cu o capacitate structurală nelimitată, întrunirea concomitentă a cerinţelor mecanice, precum şi a celor de biocompatibilitate (in particular a celor de hemocompatibilitate) este greu de realizat. Numeroase studii din ultimii ani au fost dedicate găsirii unor formule ideale de structură pentru susţinerea unor funcţii biologice concrete (2,7, 8,9), capitol din care face parte şi această cercetare. Astfel, în aceasta lucrare un nou poliuretan di-bloc segmentat, modificat prin amestec fizic cu derivatul celulozic – hidroxipropilceluloza (HPC) a fost studiat pentru caracteristicile şi proprietăţile sale de integrare functională la interfaţa cu sângele. Materialul a fost selectat în cadrul unor studii anteriaore, ca fiind unul potrivit din punct de vedere mechanic si fizico-chimic pentru acest tip de aplicatii (10,11,12,13,14).

MATERIAL ŞI METODĂ

Materialul poliuretanic luat în studiu a fost obţinut prin reacţia de polimerizare folosind N,N-dimetilformamida (DMF, Fluka) ca solvent. Pentru sinteza poliuretanului, în calitate de macrodiol a fost utilizat polytetrahidroxifuranul (PTHF, Mn = 2,000 g/mol), iar ca diizocianat - 4',4'- difenilmetandiizocianatul (MDI, Merck). Derularea reacţiei de sinteză si a proprietăţilor fiyico-chimice obţinute a fost obictul studiilor anterioare (12,13). Etapelor de sinteză a materialului sunt reprezentate schematic a figura 1. Polimerul sintetizat, notat prin PU-MDI/PTHF/HPC a fost precipitat în apă caldă iar apoi uscat în condiţii de vacuum timp de câteva

Scanned with OKEN Scanner

zile, pentru obţinerea membranelor cu grosimea de aproximativ 1 mm.

Morfologia de suprafată şi structura internă a PU-MDI/PTHF/HPC a fost studiată cu ajutorul metodei de microscopia electronic de baleaj (SEM), utilizând procedura standard de pregătire a probei, descriesă în literatură (15). Analiza SEM a fost efectuată cu ajutorul microscopului electronic de baleaj VEGA TESCAN, in sistem de vid înaltă (high vacuum – HV) la o tensiune de accelerație a electronilor de 30 kV.

Sarcina electrică de suprafaţă a materialului a fost măsurată prin determinarea potenţialului zeta, cu ajutorul analizatorului electrocinetic SurPASS, Anton Paar GmbH. Principiul metodei se bazează pe masurarea potenţialul de interfaţă dintre stratul imobil, purtător de sarcină electrică (polimerul) şi cel difuz, cunoscut ca strat dublu electric creat la interfaţa polimer - lichid (16). Astfel, doua filme poliuretanice cu dimensiuni de 1,5 x 1,0 cm au fost montate pe cele 2 placi de teflon ale aparatului. Pentru fiecare determinare placile erau aduse faţă-în-faţă, astfel încât între cele două suprafeţe polimerice se crea un microcanal prin care se forta trecerea unui electrolit cu debit al fluxului de 80 ml/min la o presiune de 300 mbar În calitate de electrolit s-a folosit o solutie 0,1M de NaCl. Valoarea potenţialului zeta se obţinea ca urmare a trecerii prin sistem a soluţiei de electrolit la interfaţa probei de analizat în direcţii alternative de patru ori (de două ori în fiecare direcţie). Valoarea potenţialului zeta s-a calculat utilizând ecuaţia Fairbrother–Mastin (ecuaţiile 1 şi 2), luându-se în considerare şi efectul conductivităţii suprafeţei.

$$\zeta = \frac{dU}{dp} \times \frac{\eta}{\varepsilon \times \varepsilon_0} \times K \quad (1)$$

unde: ζ - potenţialul zeta, dU/dp - panta potenţialului de electrofiltrare şi presiune, η - vâscozitatea electrolitului, ε_0 - permitivitatea vidului, ε - constanta dielectrică a electrolitului,

$$K = \frac{L}{A \times R} \quad (2)$$

unde: L - lungimea canalului de electrofiltrare, A - secţiunea canalului de electrofiltrare, R - rezistenţa internă a celulei de măsurare.

Pentru adsorbţia de proteine, albumina serică bovină (BSA, Sigma-Aldrich) şi fibrinogenul (fibrinogen liofilizat, > 95% coagulabil, Sigma-Aldrich) au fost utilizate.

Adsorbţia de albumina a fost determinată prin metoda indirectă, dozând concentraţia albuminei în soluţie fiziologică (4,5 mg/ml BSA în 0,9% NaCl), înainte şi după incubarea cu polimerul. Materialul cu o suprafaţă totală de 1 cm^2 era incubat într-un volum de 0,5 ml soluţie BSA, timp de 30 min, în condiţii de temperatură constantă, de +37^{0}C şi agitare orbitală de 150 rot/min. Înainte de incubare, probele de polimer erau hidratate în soluţie ser fiziologic steril. Dozarea albuminei s-a efectuat folosind metoda imunoturbidimetrică, cu anticorpi monospecifici pentru albumină, furnizati de kitul DiaLab (Austria). Pentru metodologia de dozare s-a respectat protocolul anexat kitului. Măsurătorile spectrofotometrice au fost efectuate utilizând spectrofotometrul UV-VIS Piccos 05. Formula de calcul pentru determinarea albuminei adsorbite a fost următoarea:

$$\textit{Proteina adsorbită } (mg/cm^2) = (Ci - Cp) \times V / S \quad (3)$$

unde, Ci şi Cp sunt concentraţiile iniţială şi cea de postincubare a soluţiei de proteină cu materialul poliuretanic, V – volumul de incubare a probei, iar S – suprafaţa probei incubate.

Ca şi în cazul albuminei, adsorbţia fibrinogenului a fost determinată prin metoda indirectă. Concentraţia soluţiei de fibrinogen a fost una specifică intervalului de valori normale în sânge, respectiv 3 mg/ml. Pentru dozarea fibrinogenului a fost utilizată metoda turbidimetrică Vincent, cu sulfat de sodium anhidru (17). Masuratorile spectro-

Scanned with OKEN Scanner

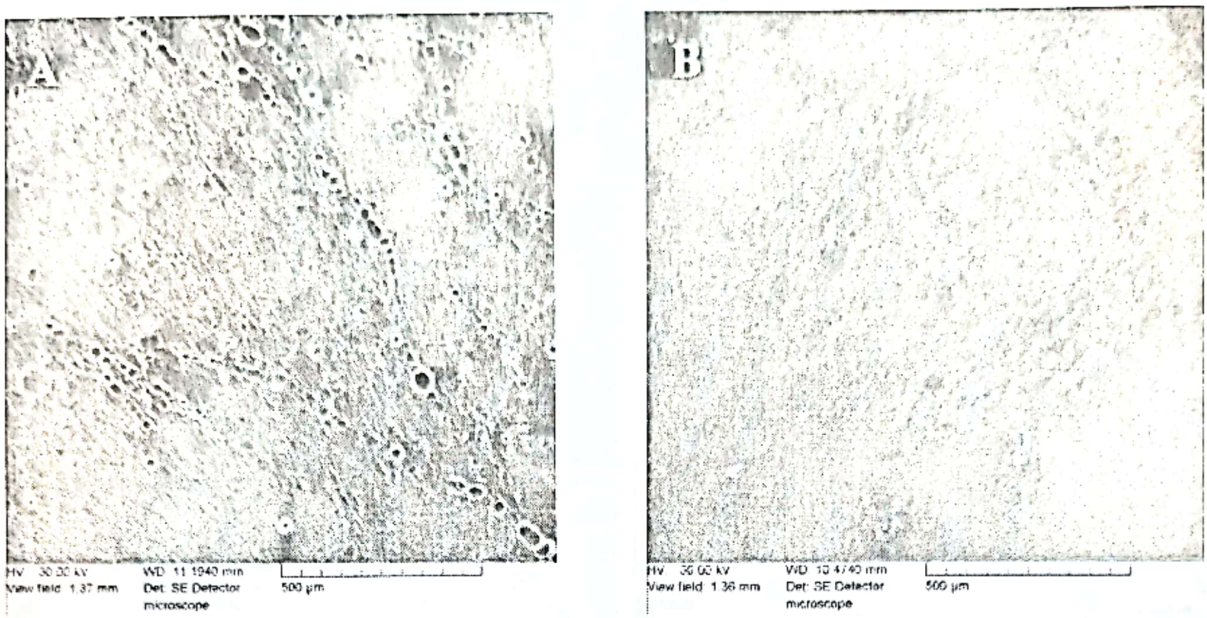


Fig. 2. Morphologia de suprafaţă a poliuretanului PU-PTHF/MDI/HPC
(*A* – faţa inferioara ; *B* – faţa superioară)

fotometrice au fost efectuate cu ajutorul spectrofotometrul UV-VIS Piccos 05. Formula de calcul pentru dozarea fibrinogenului a fost asemanatoare cu cea pentru calculul albuminei (ecuatia 3).

Activitatea trombogenă a materialului fost estimată cu ajutorul testului de formare a cheagului din sângele integral, *in vitro*, folosind metoda Nose (18) modificată în laborator şi descrisă în cercetarile noastre anterioare (11). Metoda reflectă capacitatea totală de coagulare a sângeli şi constă în incubarea unei suprafeţe de material (1 cm^2) cu 0,5 ml sânge integral (recoltat pe citrat de sodiu 3,8%), în condiţii de 37^{0}C timp de 30 min. La expirarea timpului de incubare, sângele era recalcifiat cu 0,05ml soluţie 0,1M $CaCl_2$, iar cheagul obţinut după 4 min de recalcifiere era cântărit cu ajutorul unei balanţe analitice. Rezultatul era comparat cu cel obţinut pentru sângele martor, incubat în aceleaşi condiţii, dar fără polimer.

REZULATE ŞI DISCUŢII

Din observaşiile privind caracteristicile morfologice de suprafaţă ale poliuretanului PU-PTHF/MDI/HPC (fig. 2) se poate observa că filmul poliuretanic exprimă două feţe cu porozitate şi rugozitate diferită. Structura bifacială este consecinta procesului de precipitare în apă.

Structura intrenă a materialului este reprezentată în figura 3. În imagine se pot observa pori de dimensiuni şi forme diferite. Se pot distinge : 1 - pori mari, cu o formă alungită, cu dimensiuni longitudinale cuprinse între 50 şi 500 μm şi cu dimensiuni transversale cuprinse între 50 şi 150 μm, formaţi ca urmare a pătrunderii, avansării şi fuziunii picăturilor de apă în polimer în timpul procesului de precipitare (fig. 3 A şi B) ; 2 - pori medii, de formă sferică, cu o distribuţie uniformă in întreaga grosime a materialului, cu dimensiuni situate în jurul valorii de 50 μm (fig. 3 C) ; 3 - pori foarte mici, cu diametrul de 1-4 μm (fig. 3 D). Din figura 3 se poate observa, de asemenea, că structura poarasă are forma unei reţele tridimensionale interconectate, permiţând din punct de vedere arhitectural şi dimensional invazia celulară, transferul de mase sau neovascularizarea. Mai mult decât atât, ca urmare a unei orientări bifaciale (asimetrice în raport cu cele doua feţe) a porozităţii, acest material poate

Scanned with OKEN Scanner

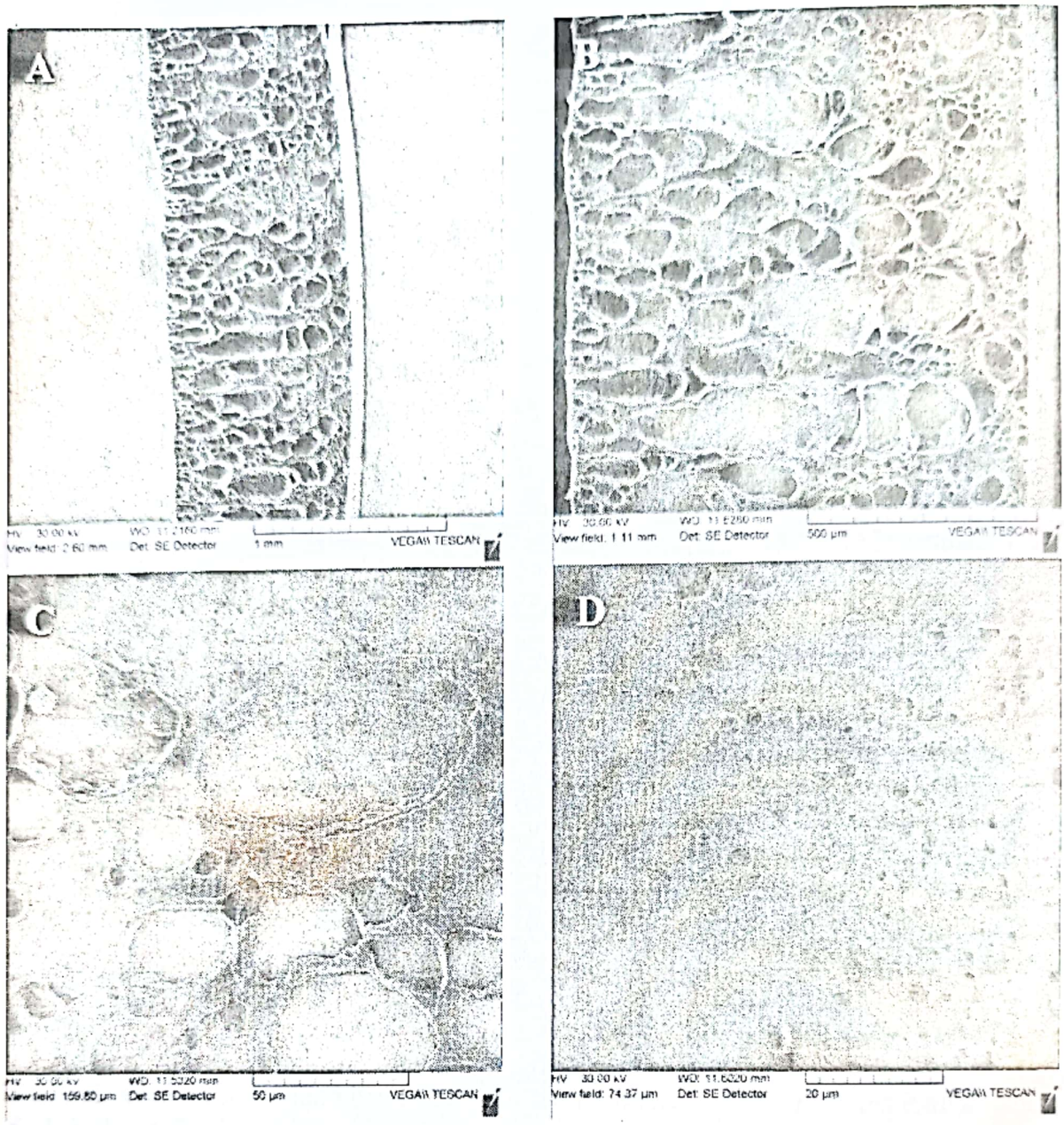


Fig. 3. Secţiune prin filmul poliuretanic PU-PTHF/MDI/HPC. Imagini de microscopie electronică de baleaj (SEM) (*A, B, C şi D* – putere de mărire diferită (scara alăturată fiecărei imagini)

fi util în proiectarea unor dispositive implantabile cu dublă interfaţă (de formă tubulară sau cavitară) pentru care este importantă porozitatea şi rugozitatea redusă orientată spre partea luminală sau cavitară şi porozitatea crescută orientată spre spaţiile interstiţiale. Acest tip de structură, dar şi proprietăţile elastice ale acestui material (9), pot fi considerate caracteristici favorabile pentru o integrare structurală corespunzătoare a materialului în cadrul unui tesut biologic.

Studiile privind capacitatea de integrare funcţională în cadrul potenţialelor aplicaţii cardiovasculare s-au axat pe determinarea unor proprietăţi de suprafaţă importante pentru biocompatibilitate, dar în special pentru hemocompatibilitate. Sarcina de suprafaţă, se ştie, determină iniţierea şi evoluţia fenomenelor nespecifice şi imediate, care au loc la interfaţa unui material sintetic cu ţesutu-

Scanned with OKEN Scanner

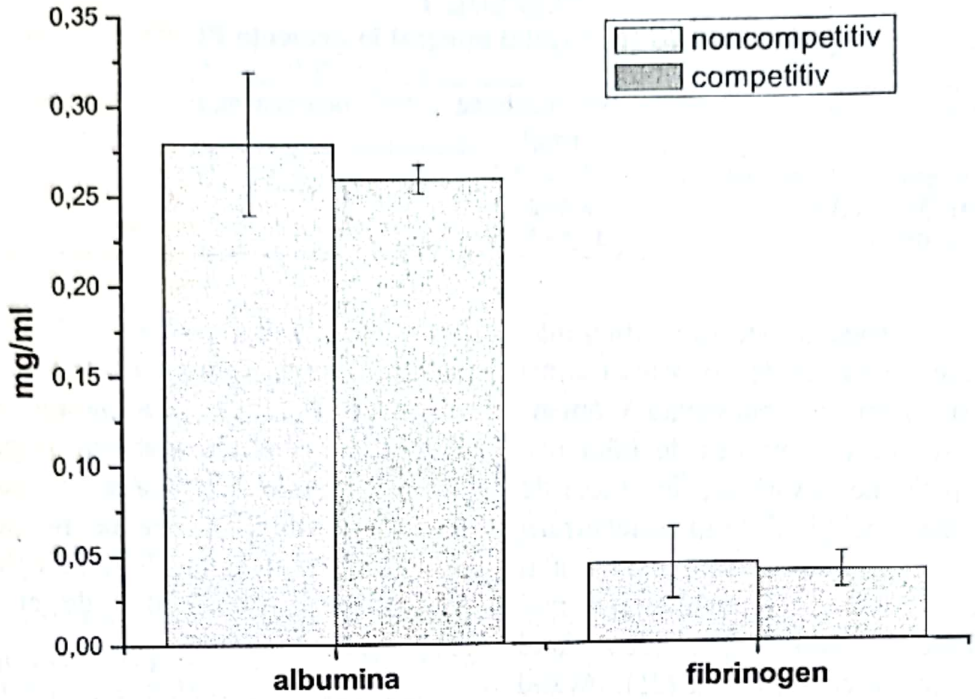


Fig. 4. Adsorpţia de albumină şi fibrinogen în condiţii noncompetitive şi competitive

rile vii. Aceasta intervine în adsorbţia proteinelor din fluidele biologice sau lichidele interstiţiale, ceea ce duce la activarea suprafaţei materialului. Astfel, afinitatea materialului pentru un anumit tip de proteine il poate vulnerabilza, expunându-l atacului celular sau fenomenelor trombogene sau, din potrivă, il poate functionaliza în sensul biocompatibilizării - prin stimularea migrării, adeziunii şi populării cu celule funcţionale specifice. Este considerat, în general, că o suprafaţă încărcată negativ este un criteriu de biocompatibilitate, în timp ce sarcina de suprafaţă pozitivă favorizează denaturarea conformaţională a proteinelor adsorbite, expunând domeniile funcţionale din miezul hidrofob pe suprafaţa moleculei, astfel ducând la activarea reactiilor de corp străin sau a celor de coagulare la interactiunea cu sângele (19).

În studiul nostru, sarcina de suprafaţă exprimată de materialului PU-PTHF/MDI/HPC la un pH fiziologic de 7,3-7,4 a fost de +0,78 mV. Având în vedere că valoarea potenţialului zeta obţinută de noi a fost aproape de zero şi luând în consideraţie valorile descrise în literatură pentru alte tipuri de materiale (20), putem spune că suprafată PU-PTHF/MDI/HPC este neutră din punct de vedere electric.

Efectul unui potenţial aproape neutru asupra adsorbţiei de proteine a fost în continuare studiat pentru două proteine sanguine importante – albumina şi fibrinogenul. Rezultatele de adsorbţie obţinute în condiţii noncompetitive (soluţii fiziologice simulate simple) şi competitive (soluţie fiziologică simulată mixtă) sunt ilustrate in figura 4.

Din figura 4 se poate observa că PU-PTHF/MDI/HPC adsoarbe o cantitate semnificativ mai mare de albumină decât de fibrinogen. Putem spune, că proprietăţile de suprafaţă ale materialului studiat sunt selective pentru adsorpţia de albumină, atât în condiţii noncompetitive, cât ţi în condiţii competitive. Nu s-au observat diferenţe semnificative ale adsorpţiei celor doua proteine în funcţie de prezenţa sau absenţa proteinei concurente, deşi există o uşoară tendinţă de reducere a cantităţii de proteină adsorbită în condiţii

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

Cheagul format prin recalcifierea sângelui integral în prezenţa PU-PTHF/MDI/HPC

Suprafaţa incubată	Greutate cheag (mg)	% de cheag peste cel produs de martorul negativ
Martor negativ (fără polimer)	24,8±2,03	0
PU-PTHF/MDI/HPC	28,4±2,93	14,52
Martor pozitiv (colagen)	42,5±3,50	71,37

competitive, în special pentruu albumină. Aceasta poate fi cauzată de dislocarea albuminei de fibrinogen prin fenomenul Vroman, descris în literatura ca proces de înlocuire a primelor proteine adsorbite, de obicei de dimensiuni mai mici şi aflate în concentraţii mai mari, cu proteine de dimensiuni mai mari, care se gasesc în concentraţii mai mici, dar care pot avea o specificitate mai mare de interacţie cu suprafaţa (21). Având în vedere că rezultatele noastre nu au arătat diferenţe semnificative între albumina adsorbită în soluţie pură şi cea adsorbită în prezenţa fibrinogenului, putem spune că fenomenul Vroman, în cazul celor doua proteine, este slab exprimat, adsorbindu-se preferenţial albumina. Aceste date sunt corelate cu studiile noastre anterioare, care arată ca materialul PU-PTHF/MDI/HPC are o hidrofilie crescută, iar conform mai multor studii bibliografice, această proprietate favorizează adsorbţia albuminei (21,22,23). Astfel, rezultatele noastre au evidenţiat proprietăţi de suprafaţă favorabile unui comportamentul trombore-zistent al materialul PU-PTHF/MDI/HPC. Pentru a demonsta acesta afirmaţie, însă, am efectuat testul *in vitro* de formare a cheagului din sângele integral. Rezultatele au fost comparate cu cele obtinute pentru un compus cunoscut pentru proprietăţile sale trombogene – un film de aceleaşi dimensiuni, obtinut din colagen bovin. Rezultatele sunt prezentate in tabelul I.

Din tabelul I se poate observa o diferenţă foarte mică între greutatea cheagului format în contact cu PU-PTHF/MDI/HPC şi cel al martorului negativ, obţinut prin recalcifierea sângelui în absenţa materialului. Având în vedere varianţa standard ale rezultatelor obţinute, diferenţa este la limita semnificaţiei statistice. Comparând rezultatul obţinut cu cele ale martorului pozitiv, se poate observa o diferenţă semnificativă între cele două situaţii, ceea ce ne permite să afirmăm că materialul PU-PTHF/MDI/HPC nu modifică proprietatea de coagulare a sângelui.

CONCLUZII

Membranele poliuretanice obtinute prin metoda de precipitare în apă din PU-PTHF/MDI/HPC sunt membrane bifaciale, având o porozitate şi rugozitate diferită a suprafeţelor. Structura internă a membranei este una poroasa, prezintă o reţea de pori interconectaţi, care din punct de vedere al dimensiunilor, poate permite neovascularizarea sau popularea cu celulele la interactiunea cu tesuturile biologice. Sarcina electrică de suprafaţă a membranelor PU-PTHF/MDI/HPC este una usor pozitivă, aproape neutră, ceea ce descurajează adsorpţia de fibrinogen la concentraţia lui fiziologică atât în condiţii idealizate, noncompetitive, cât şi în condiţii de competiţie cu alte proteine. Datorită proprietăţilor sale hidrofile şi a sarcinii superficiale neutre, membranele PU-PTHF/MDI/HPC favorizează adsorpţia de albumină atât în soluţia fiziologică simplă de albumină cât şi în prezenţa fibrinogenului. În final, studiul a demonstrat că membranele poliuretanice de tip PU-PTHF/MDI/HPC sunt tromborezistente, iar proprietăţile coroborate indică o capacitate crescută pentru biointegrare la condiţiile structurale şi funcţionale ale sistemului cardiovascular.

Scanned with OKEN Scanner

MULŢUMIRI

Această cercetare a fost realizată cu sprijinul financiar al Programului de Proiecte Interne al Universităţii de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" din Iaşi, competiţia 2009.

Aducem mulţumiri colectivului laboratorului LAMINAST al Institutului de Chimie Macromoleculară „P. Poni" din Iaşi (şef laborator CS I, Dr. Aurica P. Chiriac) pentru efectuarea măsurătorilor de potenţial zeta.

BIBLIOGRAFIE

1. Lelah MD, Cooper JL. *Polyurethanes in Medicine*. Boca Raton: CRC Press, 1987.
2. Chen Q, Harding SE, Ali NN, Lyon AR, Boccaccini AR. Biomaterials in cardiac tissue engineering: Ten years of research survey. *Mater Sci Eng* 2008; R 59: 1–37.
3. Mendelson K, Schoen FJ. Heart valve tissue engineering: concepts, approaches, progress, and challenges. *Ann Biomel Eng* 2006; 34(12): 1799-1819.
4. Xinwen W, Lin P, Yao Q, Chen C. Development of small-diameter vascular grafts. *World J Surg* 2007; 31: 682–689.
5. Guelcher SA. Biodegradable poliurethanes: synthesis and applications in regenerative medicine. *Tissue Eng: Part B* 2008; 14 (1): 3-17.
6. Parveen N, Khan AA, Baskar S et al. Intraperitoneal transplantation of hepatocytes embedded in thermoreversible gelation polymer (Mebiol Gel) in acute liver failure rat model. *Hepatitis Monthly* 2008; 8 (4): 275-280.
7. Zuo DY, Tao Y-Z, Chen Y-B, Xu W-L. Preparation and characterization of blend membranes of polyurethane and superfine chitosan powder. *Polym Bull* 2009; 62: 713–725.
8. Siepe M, Giraud MN, Liljensten E et al. Construction of skeletal myoblast-based polyurethane scaffolds for myocardial repair. *Artif Organs* 2007; 31 (6): 425–433.
9. Fujimoto KL, Guan J, Oshima H, Sakai T, Wagner WR. In vivo evaluation of a porous, elastic, biodegradable patch for reconstructive cardiac procedures. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 648-654.
10. Lupu M, Macocinschi D, Ioanid G, Butnaru M, Ioan S. Surface tension of poly(ester urethane)s and poly(ether urethane)s. *Polym Int* 2007; 5: 389-398.
11. Lupu M, Butnaru M, Macocinschi D et al. Surface properties of segmented poly(ester urethane)s and evaluation of in vitro blood compatibility and in vivo biocompatibility. *J Optoel Adv Mat* 2007; 9(11): 3474-3478.
12. Macocinschi D, Filip D, Butnaru M, Dimitriu CD. Surface characterization of biopolyurethanes based on cellulose derivatives. *J Mater Sci: Mater Med* 2009; 20: 775–783.
13. Macocinschi D, Filip D, Vlad S, Cristea M, Butnaru M. Segmented biopolyurethanes for medical applications. *J Mater Sci: Mater Med* 2009; 20: 1659–1668.
14. Ioan S, Lupu M, Macocinschi D. Influence of ester and ether groups on solution properties of polyurethanes. *High Perform Polym* 2005; 17: 533-546.
15. Goldstein J, Newbury DE, Joy DC et al. *Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis*. vol. 1. 3rd ed. 2003.
16. Aranberri-Askargorta I, Lampke T, Bismarck A. Wetting behavior of flax fibers as reinforcement for polypropylene. *J Colloid Interf Sci* 2003; 263: 580–589.
17. Pesce JA, Kaplan AL. *Methods in Clinical Chemistry*. Washington DC: CV Mosby Comp, 1987.
18. Abd El-Rehim HA, El-Arnaouty MB. Properties and biocompatibility of polypropylene graft copolymer films. *J Biomed Mater Res B* 2004; 68B(2): 209-215.
19. Latour RA Jr. Biomaterials: protein-surface interactions. In: Bowlin GL, Wnek G editors. *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering*. Informa Healthcare, 2005, 1-15.
20. Cai K, Frant M, Bossert J, Hildebrand G. Liefeith K, Jandt KD. Surface functionalized titanium thin films: Zeta-potential, protein adsorption and cell proliferation. *Colloid Surface B* 2006; 50: 1–8.
21. Wertz CF, Santore MM. Effect of surface hydrophobicity on adsorption and relaxation kinetics of albumin and fibrinogen: single-species and competitive behavior. *Langmuir* 2001; 22: 3006-3016.
22. Wilson KJ, Clegg RE, Leavesley DI, Pearcy MJ. Mediation of biomaterial-cell interactions by adsorbed proteins: A Review. *Tissue Eng* 2005; 11(1/2): 1-18.

Scanned with OKEN Scanner

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 4

INSTRUMENTS MEDICAUX ROMAINS PROVENUS DE LA PROVINCE MÉSIE INFÉRIEURE

D. Aparaschivei, I. Matei
Académie Roumaine - Filiale Iaşi
L'Institut d'Archéologie Iaşi

ROMAN MEDICAL INSTRUMENTS FROM LOWER MOESIA (Abstract): To elucidate the evolution of society over time, ancient medicine is a very interesting and important researching field. Archaeological discoveries, such as the objects described by this article, but other ancient sources, also, are able to provide a complex framework of medical practice in Roman times. The geographic area that we have like target in this material is the province of Lower Moesia, which includes the territory between Danube and Black Sea (Romanian Dobrodja) and northern Bulgaria. In the present study we present nine ancient medical instruments, from a private collection: two tweezers, two ear probes, a probe-spatula, a probe-spoon, a spoon for pharmacy and two fragments of some kind of hooks used in surgical operations. Most likely, we have a mixed medical kit with tools used in general medicine, surgery, in preparation of the pharmaceutical treatments, but very possible, also, in cosmetic practices. Publication of these archaeological materials is, in addition to an extra page in the history of ancient medicine, a pretext for stepping up in a research field that, in other regions of the former Roman Empire, it is a great interest for researchers. **Key words**: ANCIENT MEDICINE, MOESIA INFERIOR, MEDICAL INSTRUMENTS

Les civilisations antiques associaient le corps et la raison de l'homme au mythique et à la religion. Les causes des défauts physiques et des maladies étaient cherchées, surtout dans l'Orient antique, au monde divin. Ce sont les Grecs ceux qui ont essayé concilier une vision rationnelle sur les concepts de santé et de maladie avec la foi pour les Dieux (1,2,3,4,5). L'école d'Alexandrie a représenté un moment clé pour l'évolution de la médecine „intuitive" vers la médecine scientifique (6,7). Les pratiques anatomiques et physiologiques sont devenues scientifiques, grâce à la pléiade de médecins y venus de Grèce entière (8).

L'étape suivante pour le cours de la médecine antique, la plus importante, a été le «transplant» des connaissances grecques dans le monde romain (9). Sans cette transposition, la médecine grecque serait restée, probablement, au niveau de celle d'Egypte ou Babylone (10). Dans une première phase, qui correspond à l'époque républicaine, le respect pour des médecins manque. Les esclaves et les affranchis exerçaient ce métier, mais sans bénéficier de la protection de l'Etat (11,12).

César a accordé des droits à ceux qui pratiquaient des professions libérales (11). Suétone en parle : "*Omnes professos et liberalium artium doctores, quo libentius et ipsi urbem incolerent, et coeteri appeterent, civitate donavit*" (13). Ce moment a marqué le véritable essor des médecins et, implicitement, leur intéret pour pratique et recherches a grandi (14). Excepté les médecins généralistes, nommés dans des inscriptions *medici clinici*, il y en avait des médecins spécialisés pour chaque partie du corps (14,15,16,17,18,19,20,21). Leurs connaissances deviennent mises en pratiques dans tous les milieux sociaux. Les médecins des

Scanned with OKEN Scanner

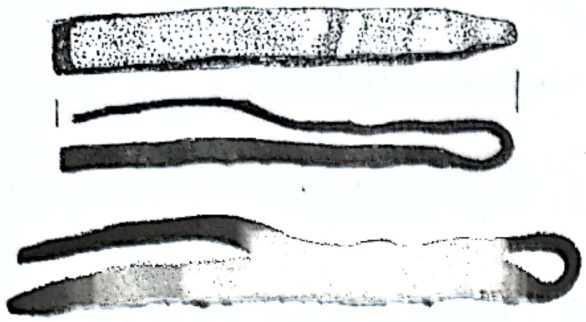


Fig. 1. Pincette

cours impériales sont devenus indispensables (12) ; c'est, aussi, le cas des unités militaires (5,22,23,24,25), des grandes cités, ou des petites communautés. Ils y étaient même venus d'autres villes (26). Les instruments médicaux utilisés, les diverses branches de la médecine (2) et les spécialisations des médecins (27) ont pris se diversifier. En ce qui concerne les instruments médicaux, ils ont été découverts dans tout le monde romain, surtout dans des sépulcres (28,29). Gallia Belgica, Germania Inferior et Germania Superior sont les provinces le mieux représentées (30).

Quant aux pratiques médicales en Moesia Inferior, l'historiographie s'en est occupée, sans épuiser le sujet (31,32,33,34,35, 36,37,38,39). Assez souvent, les artefacts médicaux sont publiés dans un contexte général, sans une description complexe et en omettant des détails sur leur utilité (40, 41,42,43). Les inscriptions et les instruments médicaux y découverts jusqu'à ce moment prouvent que la médecine était réservée aux spécialistes (26,44,45,46,47).

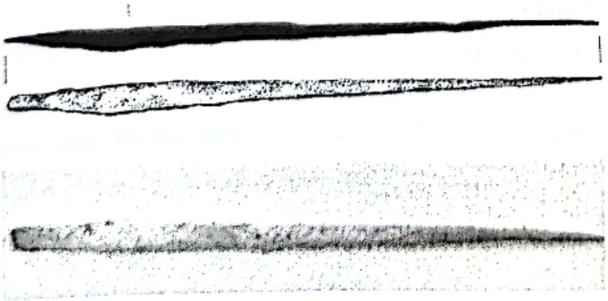


Fig. 3. Fragment d'instrument utilisé en chirurgie

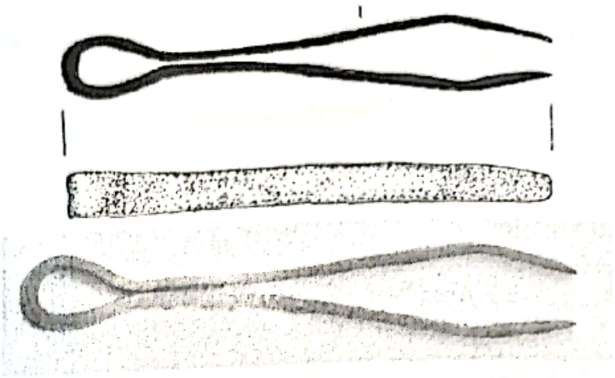


Fig. 2. Pincette

Cette étude propose une analyse des nouveaux instruments médicaux et de pharmacie (provenus d'une collection privée) découverts en Dobroudja (fig. 10). Il s'agit de neuf pièces en bronze, d'emploi divers, du Nord de cette région.

1. Pincette (gr. λαβις, lat. *vulsella, volsella*) (48) à un bras droit et l'autre courbé, confectionnée d'une seule bande de bronze pliée. Dimensions : L= 62 mm ; poids= 9,40 g. (fig. 1) ; I^{er}-II^{e} siècle ap. J.- Ch.

2. Pincette à deux bras courbés (gr. λαβις, lat. *vulsella*, *volsella*) ; bronze. Dimensions : L= 59 mm ; poids = 5,20 g. (fig. 2) ; I^{er}-II^{e} siècle ap. J.- Ch.

Utilisées dans les pratiques chirurgicales, la médecine générale ou la pharmacie, les pincettes, fréquemment découvertes dans des trousses médicales, avaient des formes les plus diverses (22,48). Il y avait aussi des pinces à forme de pincette, mais avec des extrémités prévues des dents pour empoigne et fixation.

3. L'état assez précaire de ce fragment rend son identification difficile. La partie

Fig. 4. Fragment d'instrument utilisé en chirurgie (crochet ?)

Scanned with OKEN Scanner

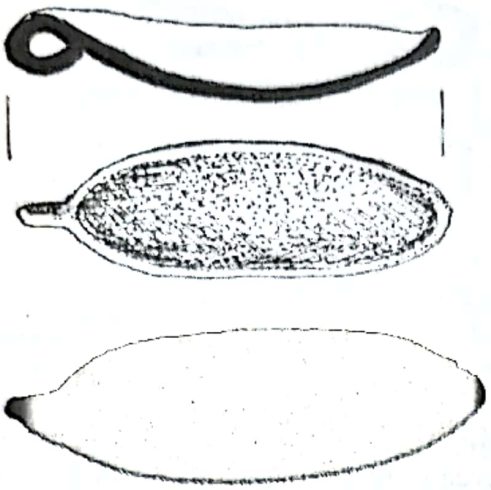


Fig. 5. Cuillère

pointue pouvait aider en stomatologie ou pour les interventions ophtalmologiques ; bronze ; Dimensions : L= 100 mm, poids = 7,50 g. (fig. 3) ; I^{er}-II^{e} siècle ap. J.- Ch.

4. Comme le fragment antérieur, l'emploi de cette pièce nous reste assez ambigu (peut être un crochet pour des opérations chirurgicales simples) (49) ; bronze ; Dimensions : L = 93 mm, poids = 7,00 g. (fig. 4) ; II^{e} siècle ap. J.- Ch.

5. Petite cuillère pharmaceutique ovale, prévue d'un crochet dont s'attache la manche ; bronze ; Dimensions : diamètre de la circonférence verticale = 40 mm ; diamètre de la circonférence horizontale = 12 mm ; poids = 3,30 g. (fig. 5) ; II^{e} siècle ap. J.- Ch.

Ces petites cuillères pharmaceutiques sont de types et dimensions diverses et différents moyens pour la fixation de la manche (48). Cette pièce ne garde pas sa manche, mais le système était classique : ancrée par une tige dans l'oreille de la base (50).

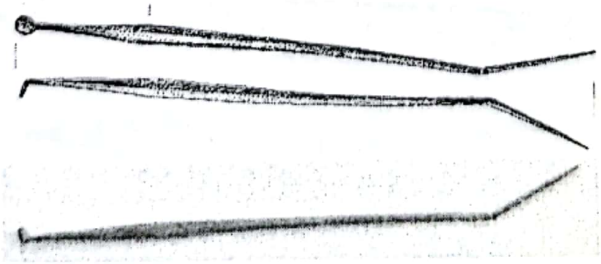


Fig. 7. Sonde auriculaire

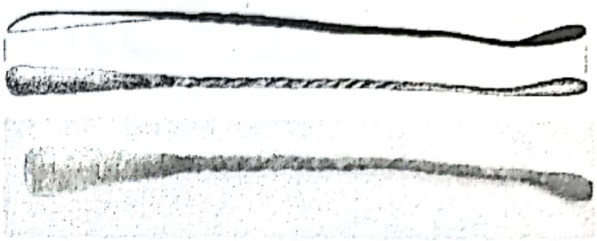


Fig. 6. Sonde-cuillère

6. Cuillère sonde (gr. Κυαθομηλη, lat. *cyathiscomela*) ; bronze ; Dimensions : L= 152 mm ; poids = 4,10 g ; L cuillère = 35 mm (fig. 6) ; II^{e} siècle ap. J.- Ch.

Nommée en Antiquité μηλη, μηλωτιζ/ μηλωριζ ou *specillum* (51), l'instrument est rond en section, s'amincit à un bout et se prolonge avec une petite cuillère allongée et aplatie à sa pincée. L'autre bout se termine en noyau d'olive (48). La partie à manoeuvrer, notamment le centre de la sonde, est tordu pour une meilleure prise et pour une utilisation rapide et facile.

Utilisée dans les pratiques pharmaceutiques, une extrémité pour combiner les divers ingrédients et l'autre pour peser les quantités de médicaments recommandés, la petite cuillère servait comme curette pour de divers tissus. Un tel instrument, qui se remarque par son ornement, a été découvert à Callatis, dans un tombeau daté à la moitié du II^{e} siècle ap. J.- Ch. (32,41). On en connaît autres pièces aux environs (43,52).

7. Sonde auriculaire (gr. μηλωτιζ, lat. *specillum oricularium* ; *auriscalpium*) ; bronze ; Dimensions : L= 135 mm ; poids = 4,10 g (fig. 7) ; I^{er}-II^{e} siècle ap. J.- Ch.

Sa partie inférieure est bien pointue et polie. La petite cuillère de l'autre coté, *ligula*, est plate et de petites dimensions.

Fig. 8. Sonde auriculaire

Scanned with OKEN Scanner

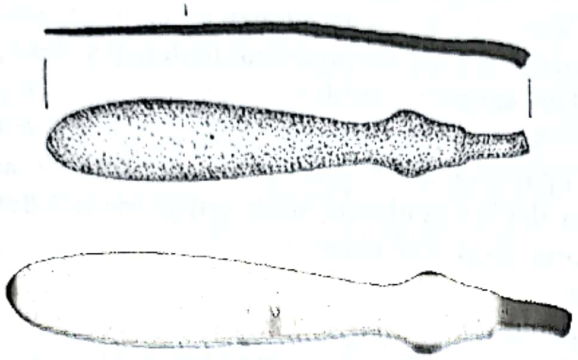


Fig. 9. Fragment de sonde - spatule „poisson"

La courbure de l'extrémité pointue nous frappe, étant, probablement, employée dans autres buts. Dans la région Radomir (province Thrace), bien possible un centre de production pour de petits objets en bronze, ont été découvertes 20 sondes, environ (53).

8. Sonde auriculaire (gr. μηλωτιζ, lat. *specillum oricularium*; *auriscalpium*); bronze; Dimensions: L=127 mm, poids = 4,40 g (fig. 8); I^{er}–II^{e} siècle ap. J.- Ch.

Comme la pièce antérieurement présentée, elle a une extrémité bien pointue, mais droite. L'extrémité de l'autre coté se finit par la même petite cuillère très fine et aplatie (*ligula*) (48).

Les médecins spécialistes, nommés *medici auricularii* (14), s'aidaient des sondes d'oreilles ou auriculaires (*auricullarium specillum)* pour éloigner les intrus et les parasites (54).

En Asie Mineur, ces instruments servaient comme des sondes mais aussi comme des cautères (gr. Καυτηριον, lat. *ferrum candens*) (55). Leur grand nombre prouve qu'ils étaient indispensables dans chaque trousse médicale, grâce aux emplois multiples. Leurs dimensions étaient variables.

9. Fragment de sonde spatule (gr. σπαθομηλη, lat. *spathomela*) de type „poisson" (29,48); bronze; Dimensions: L de la spatule = 69 mm, poids = 6, 30 g (fig. 9). I^{er} –II^{e} siècle ap. J.- Ch.

Une large gamme d'instruments chirurgicaux la représente ceux pour exploration, dilatation et inspection des cavités et encore les sondes nommées *specillum*. Ces sondes représentaient des outils pour les pratiques médicales, mais encore pour le ménage (56). Hippocrate les mentionne comme instruments pour soigner les blessures de la tęte. Leur utilité est largement décrite par Celse (54,57) et Galien (58). Certains types de sondes sont en usage męme à nos jours (59).

Cet objet y présent a une manche en forme de trapèze d'où commence la partie à manoeuvrer, en se prolongeant, le plus probable, par un pommeau en forme de noyau d'olive (fig. 10). Elle apparaît souvent dans les trousses d'ophtalmologie (60). D'ailleurs, c'est le type de sonde le plus connu. A l'une de ses extrémités pouvait avoir, au lieu d'une spatule, une palette ou une cuillère. Ces modifications étaient faites pour simplifier la trousse.

Ces sondes servaient en pharmacie et, en męme temps, dans les pratiques de la médecine générale. L'extrémité ronde était employée comme sonde, dirigeant du bistouri (gr. μαχαιρα, σμιλμ, lat. *culter, scalper, scalpellus*), et pour cautériser. L'extrémité spatule servait pour écraser et combiner les poudres, les liquides et les onguents et pour saupoudrer, pour dégoutter les

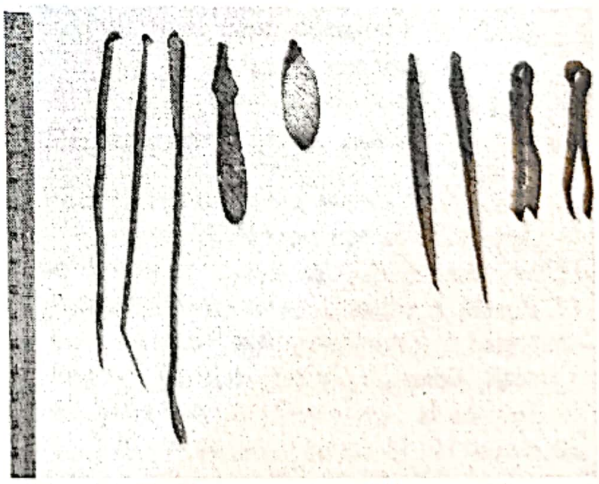


Fig. 10. Des instruments médicaux en bronze de la province romaine Mésie Inférieure (I^{er} – II^{e} siècle ap. J.- Chr.)

Scanned with OKEN Scanner

lotions dans les yeux. Dans les cuillères, étaient dissoues les diverses poudres (60). Elles étaient utilisées, sans doute, pour la séparation des colorants dans la cosmétique (29,49,56,61). Ces emplois multiples expliquent leur grand nombre (27,49,62).

On ne dispose pas d'informations concernant le cadre archéologique ou autres preuves (objets associés qu'on puisse dater). Pourtant, on sait bien qu'il n'y a pas une évolution importante quant à la forme des ustensiles appartenant aux premiers siècles de l'ère chrétienne. Prenant pour repère des objets similaires de la meme région ou de l'Empire, on pourrait placer cette trousse médicale, cosmétique ou toutes les deux, dans les premiers deux siècles ap. J. - Ch.

Ces instruments ont probablement appartenu à un médecin pratiquant de la médecine générale, mais qui possédait des connaissances nécessaires pour de simples interventions chirurgicales. La diversité de leur utilisation nous fait croire qu'il n'était pas un spécialiste et pouvait guérir plusieurs maladies. Cette situation est valable pour le monde romain où on connaît des médecins avec multiples spécialisations (27).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Brătescu G. În jurul concepţiei hipocratice despre sănătate şi boală. *Studii Clasice* 1969 ; XI : 57-68.
2. Grmek DM. Fantini B. *Histoire de la pensée médicale en Occident. 1. Antiquité et Moyen Age*. Paris : Le Seuil ; 1995.
3. Lanata G. *Medicina magica e religione popolare in Grecia*. Roma : Edizioni dell' Ateneo ; 1967.
4. Vons J. *Mythologie et médecine*. Paris : Ellipses ; 2000.
5. Jackson R. *Doctors and Diseases in the Roman Empire*. London : British Museum Pub, 1988.
6. Phillips ED. *Greek Medicine*. London : Routledge ; 1973.
7. David R. Rationality versus irrationality in Egyptian medicine in the pharaonic and graeco-roman periods. In : Horstmanshoff HFj, Stol M, van Tilburg CR editors. *Magic and Rationality in Ancien near Eastern and Graeco-Roman Medicine*. Leiden-Boston : Brill, 2004, 133-146.
8. Solin H. Medicine and society in Classical times. Academia Scientiarum Fennica 1997 : 61-68.
9. Nutton V. *Ancient Medicine*. London, New York : Routledge ; 2004.
10. Geller MG. West Meets East : Early Greek and Babylonian Diagnosis. In : Horstmanshoff HFj, Stol M, van Tilburg CR editors. *Magic and Rationality in Ancien near Eastern and Graeco-Roman Medicin*I. Leiden-Boston : Brill, 2004, 11-62.
11. André J. *Etre médecin à Rome*. Paris : Realia ; 1987.
12. Filippis Cappai C. *Medici e medicina in Roma antica*. Turin : Tirrenia Stampatori ; 1983.
13. Popescu D, Georoc CV. *Suetonius Tranquillus. Vieţile celor doisprezece Cezari*. Bucureşti : Gramar ; 2005.
14. Penso G. *La médicine romaine*. Paris : R. Dacosta ; 1984.
15. de la Ville de Mirmont H, Humbert J editors. *Cicero, Discours*. Paris : Les Belles Lettres ; 1960.
16. Michler M. *Das Spezialisierungsproblem und die antike Chirurgie*. Stuttgart-Vienne : 1969.
17. Roselli A editor. *La chirurgia ippocratica*. Florence : La Nuova Italia ; 1975.
18. Künzl E. Eine Spezialität römischer Chirurgen : Die Lithotomie. Archäologisches Korrespondenzblatt. *Römisch-Germanischen Zentralmuseum* Mainz 1983 ; 13 (4) : 487-491.
19. Nielsen H. *Ancient Ophtalmological Agents*. Odense : University Press ; 1974.
20. Korać M. Medicus et chirurgus ocularius de Viminacium. *Starinar Arheološki Institut Belgrade* 1986 ; 37 : 53-71.
21. Rocca J. *Galen on the Brain. Anatomical Knowledge and Physiological Speculation in the Second Century AD*. Leiden, Boston : Brill ; 2003.
22. Krug A. *Heilkunst und Heilkult. Medizin in der Antike*. Munich : 1993.

Scanned with OKEN Scanner

23. Salazar CF. *The Treatment of War Wounds in Graeco-Roman Antiquity*. Leiden Boston, Colonia : Brill ; 2000.
24. Baker PA. *Medical Care for the Roman Army on the Rhine, Danube and British Frontiers in the First, Second and Early third centuries AD*. Oxford : Hedges ; 2004.
25. Suceveanu A, Barnea A. *La Dobroudja Romaine*. Bucarest : Ed. Enciclopedică ; 1991.
26. Doruţiu-Boilă E editor. *Inscripţiile din Scythia Minor, greceşti şi latine. Capidava-Troesmis-Noviodunum*. Bucureşti : Editura Academiei ; 1980.
27. Jackson R. A set of surgical instruments from Roman Italy. In : VII[ème] Rencontres Internationales d'Archéologie et d'Histoire d'Antibes, 23-25 octobre 1986. Juan-le- Pins : Éditions A.P.D.C.A, 1987, 413-428.
28. Vulpes B. *Illustrazione di tutti strumenti chirurgici scavati in Ercolano e in Pompei*. Naples : 1847.
29. Bliquez LJ. *Roman Surgical Instruments and Other Minor Objects in the National Archaeological Museum of Naples*. Mainz : Verlag Philipp Von Zabern ; 1994.
30. Künzl E. *Medizinische Instrumente aus Sepulkralfunden der römischen Kaiserzeit*. Colonia : Rheinland Verlag GmbH ; 1983.
31. Matache G. Spuren der römischen Heilkunde und Gesundheitspflege in der Dobrudscha (Scythia Minor). In : XXII[e] Congrès international de l'histoire de la médicine. Bucarest-Constanţa : 1970, 301.
32. Bucovală M. Atestări arheologice ale practicilor medico-farmaceutice în Dobrogea. *Pontica Revue du Musée d'Archéologie Constanţa* 1977 ; X : 91-96.
33. Minchev A. Roman medical instruments found at Marcianopolis. In : XXVI Congres International d'histoire de la médicine. 1981 ; III, 119-120.
34. Minchev A. Roman medicine in Marcianopolis. Concilium Eirene XVI. Proceedings of the 16th Internationl Eirene Conference. Prague 1982. Prague : 1983, 143-148.
35. Иванов Д, Тодорова П. Римски медицински в Русенския музей. In: Втори национален конгрес по история на медицината. В. Търново;1-4 ноември 1985, p. 100-3.
36. Cernega Ş, Bucovală M. Studiu privind incidenţa afecţiunilor dentare în epoca romano-bizantină la Tomis. *Pontica. Revue du Musée d'Archéologie Constanţa* 1990 ; 23 : 355-358.
37. Църов Ив. Медицински и фармацевтични инструменти и пособия от Никополис ад Иструм и градската му територия. Известиа на исторически музей-Велико Търново 1992; 7: 147-52.
38. Kirova N. Specialized medical instruments from Bulgaria in the context of finds from other Roman provinces (I-IV C AD). *Archaeologia Bulgarica* 2002 ; VI (1) : 73-94.
39. Kirova N. Römische Skalpelle mit Silbereinlagen aus den Provinzen Moesia Inferior und Thrakia. *Archäologisches Korrespondenzblatt. Römisch-Germanischen Zentralmuseum*, Mainz 2006 ; 36 : 537-548.
40. Škorpil K. Grabfund in Balèik. *Jahreshefte des Österreichishen Arcäologischen Institutes in Wien*, Vienne 1912 ; 15 : 101-134.
41. Rădulescu A, Coman E, Stavru C. Un sarcofago di età romana scoperto nella necropoli tumulare di Callatis. *Pontica* 1973 ; 6 : 247-265.
42. Тончева Г. Гробни находки от Одесос. Известиа на Варненското археологическо дружество 1961; 12: 29-52.
43. Тончева Г. Новооткрити гробници около Одесос. Известиа на Варненското археологическо дружество 1964; 15: 51-60.
44. *** L'Année Épigraphique. Paris ; 1935, inscription 70.
45. *** L'Année Épigraphique. Paris ; 1998, inscription 1135.
46. Kolendo J. Inscriptions en l'honneur d'Esculape et d'Hygie du valetidinarium de Novae. *Archeologia* Warszawa 1999 ; XLIX : 55-69.
47. *** Corpus Inscriptionum Latinarum III. Berlin ; 1873.
48. Künzl E. Medizinische Instrumente der römischen Kaiserzeit im Römischen-Germanischen Zentralmuseum. Mainz : 2002.
49. Watermann R. *Medizinisches und Hygienisches aus Germania inferior. Ein Beitrag zur Geschichte der Medizin und Hygiene der römischen Provinzen*. Neuiss : 1974.
50. Sherlock D. The Roman combination knife and spoon. *J Roman Archaeol* 2003 ; 16 : 331-5.
51. Bliquez LJ. Roman Surgical spoon-probes and their ancient names. *J Roman Archaeol* 2003 ; 16 : 322-30.

Scanned with OKEN Scanner

52. Cermanović-Kuzmanović A. Einige Bemerkungen zu den Bronzgegenstäden aus Transdierna (Tekija). *Sbornik radova Narodnog muzeja* (Recueil du Musée National), Belgrade 1994; XV (1): 77-80.
53. Ljubenova V. Centre de production et commercial antique près de Radomir (communication préalable). *Arheologija* Sofia 1985; XXVII (3): 26-37.
54. Serbat G editor. *Celse, De la Médecine*. tome 1 (livres I-II). Paris: 1995.
55. Snyder G. Instrumentum medici. Der Arzt und sein Gerät im Spiegelbild der Zeiten. Ingelheim: 1972.
56. Randolph J. Medical instruments or classical cosmetic utensils? Seven copper alloy probes in Stockholm. *Medelhavsmuseet* 1998; 31: 93-110.
57. Jackson R. The surgical instruments, appliances and equipment in Celsus „De medicina". In: Sabbah G, Mudry Ph editors. *La Médecine de Celse. Aspects historiques, scientifiques et littéraires*. Saint Étienne; 1994, 167-210.
58. Singer C. *Galen. On Anatomical Procedures*. London : Oxford University. Press; 1956.
59. Watermann R. *Ärztliche Instrumente aus Novaensium*. Colonia: 1970.
60. Bourgeois C, Sikora E. Médicine des yeux dans le sanctuaire de l'eau de Pouillé (Loir-et-Cher). In: Pelletier A editor. *La Médicine en Gaule*. Paris; 1985, 106.
61. Künzl E. Medizinische Instrumente aus Sepulkralfunden der römischen Kaiserzeit. *Bonner Jahrbücher* Berlin 1982; 182: 1-131.
62. Milne JS. *Surgical Instruments in Greek and Roman Times*. Aberdeen: Clarendon Press, 1907.

NOUTĂŢI

CRYPTOCHROME - LEGĂTURA DINTRE CEASUL BIOLOGIC ŞI DIABETUL ZAHARAT

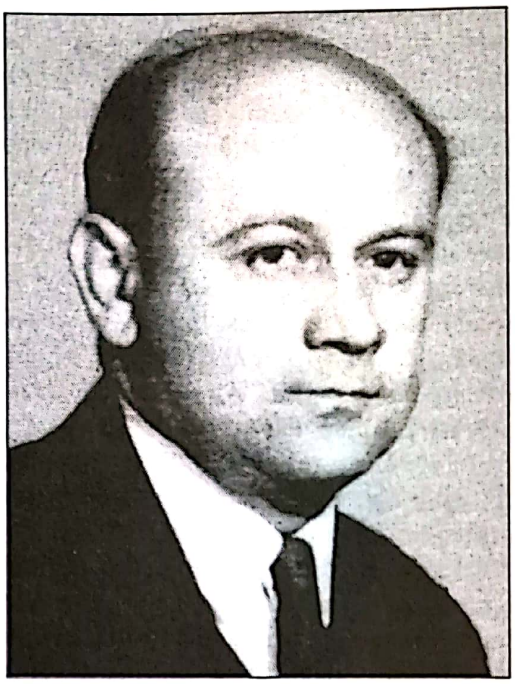
Creşteri ale nivelelor circulante de glucagon şi adrenalină, doi hormoni care activează gluconeogeneza hepatică, declanşează fosforilarea mediată de AMPc a factorului de transcripţie Creb *(cAMP response element-binding protein)* şi defosforilarea co-activatorului 2 al Creb *(Crtc2, Creb-regulated transcription coactivator-2)*. Prin controlul sintezei de AMP ciclic, Cryptochrome reglează activitatea Creb în ficat. În acest fel, sinteza de glucoză în ficat este legată prin intermediul perioadelor interprandiale şi a celor de somn de funcţionarea ceasului biologic. Activitatea Creb în timpul perioadelor interprandiale este modulată de Cry1 şi Cry2, ritmic exprimate de către ficat. Expresia Cry1 creşte în timpul tranziţiei de noapte-zi, atunci când se reduce expresia genelor implicate in gluconeogeneză prin blocarea creşterii mediate de glucagon a concentraţiei AMPc intracelular şi a fosforilarii Creb mediată de Protein kinaza A. În studiile biochimice, s-a constatat că, Cry1 a inhibat acumularea de cAMP ca răspuns la activarea unei proteine G cuplate la receptor, dar nu şi la forskolin, un activator direct al adenilat ciclazei. Proteinele Cry par să moduleze direct activitatea proteinelor G cuplate la receptori prin intermediul subunităţii Gsá. Supraexpresia hepatică a Cry1 a scăzut nivelul glucozei din sânge şi a îmbunătăţit sensibilitatea la insulină la şoarecii insulino-rezistenţi db/db, ceea ce sugerează că acei compusi care amplifică activitatea Cryptocrom pot oferi beneficii terapeutice in DZ de tip 2 (Zhang EE, Liu Y, Dentin R, Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis. *Nat Med* 2010; 16 (10): 1145-1151).

Irina Luciana Dumitriu

Scanned with OKEN Scanner

IN MEMORIAM

PROF. UNIV. DR. TRAIAN BARAN
(9 decembrie 1923 – 2 decembrie 2009)



Prof. Dr. Traian Baran s-a născut la 9 decembrie 1923 în comuna Tomeşti (Iaşi). A învăţat la Liceul Naţional din Iaşi, unde a fost printre premianţi. A urmat Facultatea de Medicină ieşeană, absolvită în 1949 cu Diplomă de Merit. Pentru calităţile de cercetător, a fost cooptat, din anul al III-lea, preparator la Laboratorul de Fiziologie şi Fizică Medicală al Facultăţii, condus de Acad. Prof. Dr. Vasile Răşcanu. A rămas colaborator apropiat al Acad. Răşcanu, care i-a îndrumat şi teza de doctorat. Şi-a continuat activitatea la Catedra de Biofizică şi Fizică Medicală, parcurgând ierarhia didactică până la gradul de profesor universitar şi fundamentând acest nou domeniu la Institutul (azi, Universitatea) de Medicină şi Farmacie (I.M.F.) din Iaşi. După pensionare, a fost profesor consultant (1993-2004). Şi-a desăvârşit pregătirea profesională în ţară şi străinătate, îndeosebi la Bruxelles, Liège şi Gand. A venit în contact cu personalităţi precum Z.M. Bacq, J. Duchesne, W. Beier, E. Broda. A fost medic primar în explorări funcţionale, calitate, în care a înfiinţat, în 1963, la Spitalul Clinic „*Sf. Spiridon*" din Iaşi, cel dintâi Laborator de Explorări Funcţionale cu Izotopi Radioactivi, ce deservea întreaga Moldovă. Prin acest Laborator, au trecut şi specialiştii centrelor de medicină nucleară create mai târziu la Suceava şi Galaţi. Laboratorul de Radioizotopi a dezvoltat colaborări cu majoritatea clinicilor medicale şi chirurgicale din Iaşi şi Moldova, cu Filiala Iaşi a Academiei şi Institutul de Igienă şi Sănătate Publică Iaşi, asigurând investigaţii diagnostice, unele terapii radioizotopice şi cercetări pentru teze de diplomă şi doctorat. Ca magistru şi om al cărţii, Prof. Dr. Baran a fost, la Iaşi, autorul primelor volume de *Lucrări Practice* şi *Demonstraţii de Biofizică şi Fizică Medicală* şi a celor dintâi *Cursuri de Biofizică Medicală*. Valoarea acestor materiale le face ca şi astăzi să fie consultate. Operă de pionierat, *Cursul* său a imprimat o viziune modernă şi complexă, integrativă, asupra fenomenelor biofizice, de la nivel molecular, celular şi tisular-sistemic, până la nivelul interacţiunii organismului cu factorii fizico-chimici de mediu. În manualul unic de Biofizică Medicală apărut în Editura Medicală (Bucureşti, 1977), a semnat capitolul despre Biofizica radiaţiilor-radiobiologie şi radioprotecţie. Cursurile obligatorii şi facultative pe care le-a ţinut de-a lungul celor peste 50 de ani de învăţământ s-au adresat atât studenţilor la medicină generală, pediatrie şi stomatologie din diverşi ani de studiu, cât şi medicilor aflaţi la specializare postuniversitară, contribuind la formarea profesională, dar şi umană, a numeroase generaţii. A îndrumat cercuri ştiinţifice şi a introdus metode noi, la acel moment, de apreciere a pregătirii studenţilor. S-a preocupat de formarea colaboratorilor, dar şi a altor tineri de perspectivă din I.M.F. Iaşi, ajutându-i să se perfecţioneze în ţară şi străinătate (Franţa, Anglia, SUA). A fost coautor, pentru termenii şi conceptele de biofizică, la *Dicţionarul Medical* publicat în 1969 în Editura Medicală, Bucureşti, iar, în 1979, pentru metodele radioizotopice de investigare, la monografia „*Bolile vasculare cerebrale din sistemul arterial vertebro-bazilar*" (Editura Junimea, Iaşi). Un domeniu predilect a fost cel al investigaţiilor şi tratamentelor cu izotopi radioactivi şi radiobiologiei. În acest scop, a creat un Laborator de Radiobiologie experimentală. A urmărit efectele biologice ale dozelor mici de radiaţii ionizante şi obţinerea unor substanţe cu potenţial radioprotector. Pentru aceasta, a utilizat metoda rezonanţei electronice paramagnetice de spin (RES),

Scanned with OKEN Scanner

comunicând în premieră în România (1978) modificările din leucemii ale semnalelor datorate radicalilor liberi, înregistrate pe sânge total, plasmă, leucocite, hematii, membrane eritrocitare şi hemoglobină. A realizat, alături de colaboratori, o instalaţie de spectrografie de R.E.S., dar şi una de rezonanţă magnetică nucleară (R.M.N.), destinate muncii de Laborator, precum şi demonstraţiilor didactice. În 1980, a fost partener într-un proiect internaţional est-european, dezvoltând *„Studiul centrilor paramagnetici în membranele normale şi patologice"*. A reuşit punerea la punct, în Catedră, a unor dispozitive simple şi economice de fluorimetrie pentru soluţii şi preparate biologice, de spectrofotometrie de emisie şi de absorbţie în ultraviolet şi în infraroşu şi de fotodozimetrie, pe filme dentare, pentru radiaţiilor X şi gamma. Alături de colaboratori, a conceput un model biologic de membrană pentru investigarea transportului activ şi a construit un model tranzistorizat de nerv (axon) electronic, folosit în demonstrarea proprietăţilor electrofiziologice manifeste *in vivo*. La modelarea fizică a structurilor biologice şi funcţiilor lor, s-a adăugat elaborarea de modele matematice, mai ales pentru fenomenele de permeabilitate şi transport membranar. În 1971, a primit certificat de inventator pentru o metodă şi un aparat original de măsurare a tensiunii superficiale. Conlucrând cu Facultatea de Farmacie din I.M.F. Iaşi, în 1975 şi 1976 a obţinut alte două brevete de inventator pentru prepararea şi testarea unor substanţe radioprotectoare. În 1988, i-a fost acordat un nou brevet pentru un procedeu de control biologic al ouălor în procesul de incubaţie. Cercetările întreprinse au deschis, la noi, o perspectivă mai largă în sfera medicinii nucleare, radiobiologiei şi radioprotecţiei, definind un profil propriu al Biofizicii Medicale ieşene. A organizat, la Iaşi, congrese şi conferinţe naţionale şi internaţionale de Biofizică Medicală şi a reprezentat atât I.M.F., cât şi Societatea de Medici şi Naturalişti (S.M.N.) din Iaşi la manifestări ştiinţifice şi în organisme naţionale şi internaţionale. A iniţiat şi participat la organizarea *„Zilelor de Biofizică"* româno-bulgare, româno-germane şi româno-franceze, una dintre cele patru ediţii ale acestora din urmă derulându-se la Iaşi. S-a implicat în organizarea la Bucureşti, sub egida UNESCO, a reuniunilor cvadrianuale *„Apa şi ionii în sistemele biologice"*. În 1975 şi 1976 a fost invitat şi a susţinut conferinţe pe teme de biofizică în Belgia, la Universităţile din Gand şi Liège. A fost membru în colectivul editorial al Editurii Medicale, ca şi în colegiul de redacţie al unor publicaţii medicale, precum revista *„Spitalul"* şi *Revista Medico Chirurgicală* a S.M.N. Iaşi, publicaţie cu bogate semnificaţii ştiinţifice şi istorice, pentru a cărei editare s-a zbătut neîncetat. A fost membru în societăţi ştiinţifice naţionale şi internaţionale : S.M.N. (membru de onoare), secţia de Biofizică a Uniunii Societăţilor de Ştiinţe Medicale (U.S.S.M.), Uniunea Medicală Balcanică (U.M.B.), Association des Techniciens Supérieurs en RadioprotectionLeuville sur Orge, Montlhéry (France), Societatea Franceză de Biofizică, Societatea Internaţională de Biofizică Pură şi Aplicată. În cadrul S.M.N., a fost secretar al secţiei de morfofiziologie, membru în biroul de conducere, secretar ştiinţific şi vicepreşedinte. A fost vicepreşedinte al secţiei de Biofizică a U.S.S.M. şi al secţiei de Biofizică a Academiei Române şi membru în conducerea filialei Iaşi a U.M.B.. A deţinut funcţiile de membru în consiliul ştiinţific şi Senatul I.M.F., prodecan al Facultăţii de Medicină Generală, secretar ştiinţific şi prorector al I.M.F. Iaşi. Pentru meritele sale, a fost onorat cu numeroase distincţii şi medalii conferite de instituţii medicale (Societatea Română de Cruce Roşie, Societatea Română de Istoria Medicinei, S.M.N., Asociaţia studenţilor medicinişti din Iaşi) şi de statul român (Ordinul Muncii, Steaua Republicii). În 1991 a fost desemnat epitrop al reînfiinţatei Epitropii a Spitalului Universitar *"Sf. Spiridon"* din Iaşi. În 1999, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" i-a acordat Diploma de Onoare cu prilejul aniversării a 120 de ani de învăţământ medical ieşean, titlul de Membru de Onoare al Corpului Didactic, în 2001, şi Diploma de Excelenţă, în 2004, la cea de a 125-a aniversare a înfiinţării Facultăţii de Medicină ieşene. După 1994, a colaborat cu nou înfiinţata Facultate de Bioinginerie Medicală a U.M.F. "Gr.T. Popa", unde a predat, de asemenea, Biofizica Medicală. În numeroasele funcţii de răspundere îndeplinite, s-a remarcat prin omenie şi înţelegere, izbutind să ajute, în perioade deosebit de grele, pe semenii săi, pe care i-a stimat şi sprijinit necondiţionat. A desfăşurat o activitate de mare complexitate, cu multiple laturi profesionale şi umane, care l-a solicitat intens, evidenţiindu-i, totodată, însuşirile ce l-au definit.

Societatea de Medici şi Naturalişti din Iaşi

Scanned with OKEN Scanner

INDEX

INDEX AUTORI

A
Acatrinei L 1135
Alb C 232
Alb S. 232
Albu A 531, 841, 845
Aldea A 460
Aldea MJ 445, 465
Alistar E 650, 967
Almăşan H 249
Almăşan O 249
Amalinei C 1118
Ancuţa C 571, 1008
Andriescu N 788
Anghel D 1077
Anghel L 977
Antohe ME 542, 562
Anton DT 34
Anton E 1083
Anton G 823
Antoniu E 95, 376
Antoniu SA 20
Aparaschivei D 1254
Apostol M 900
Apostu M 1227
Aprodu GS 152, 625, 1053, 1087
Arhip O 671
Arhire O 115
Arotăriţei D 937
Arsenescu Georgescu C 69
Athanasopoulos N 662
Augustin M 219
Avasiloaiei A 1028
Azamfirei L 764
Azoicai AN 731, 1035
Azoicăi D 20, 711, 731, 1135

B
Bacârea VI. 1142
Bąciu E-R 1198
Bahnea R-G 1017
Balan R 180,1118
Balcoş C 866, 1184
Baldauf J 120
Bâldea V 490
Baltag MA 1042
Bamboi I 1204
Banu C 115
Bădescu A 536
Băiţan M 600
Bălan Gh 39
Barbuta O 1053
Beda EC 707
Bejan C 1012
Benedec D 593
Berea S 1008
Bibire N 900,1227
Bild V 904
Bild W 175
Biriş M 454
Bîclea C 861
Bîrleanu LA 700
Blaga AIC 921
Bocan EV 185
Boiculese LV 694
Boişteanu D 707
Boldureanu D 170
Bosânceanu M 460
Bostaca T 428
Bozomitru L 170, 625
Bratu L 738
Bredicean C 189
Brînzaniuc Klara 764,1058
Brodel EG 299
Brumariu O 408, 414, 1042
Buciuc A 91, 372
Budala DG 1194
Buduru S 232
Buiuc D 522
Bujoran C 1107
Bumbăcilă B 470
Burcă P 319
Burlea A 391
Burlea M 408, 625,1053
Butnariu L 1107
Butnaru M 1246
Butureanu St 1064
Buzduga C 1005

C
Caba L 1107
Cara ML 1148
Caraba A798
Caşcaval D 293, 921
Caliman-Sturdza OA 743, 1048
Căpraru CL 381
Caruntu ID 965, 1118, 1135
Ceauşu R 185
Cernomaz AT 707
Cheaburu C 829
Chelaru L 163
Chetraru L 349
Chele G 658
Chifu C 771
Chiosac Andreescu AA 721, 836, 1125
Chioveanu Di 580
Chiriac A 120
Chiriac H 1204
Chiriac R 1008
Chiriţă R 391, 658
Chiriţă V 391
Cijevschi Prelipcean C 332, 671
Ciochină AID 277, 288, 928
Ciortescu I 619
Ciucu L 1077
Ciupilan C 490
Cîrdei E 170
Cobuz C. 52
Cojocariu C 982, 988
Cojocaru C 677, 998
Cojocaru E 504, 803, 1022
Cojocaru I 596
Cojocaru I 1017
Coman AE 75
Constantin B 101
Constantinescu R 299
Copăceanu B 896
Corciovă A 266,596
Coroianu B 266
Cosmescu A 721
Costache I 244, 551
Costachescu G 1083
Costăchescu Gh 439, 445, 465, 1083
Costea AC 29
Costea DO 29
Costuleanu M 163,1101
Coşman C 771, 428
Cotârlet L 973
Cotârleţ M 644
Cotuţiu C 180, 504
Covic M 982,1107
Cozma S 115
Cristea C 1005
Cristescu A 798
Crişu D 13
Croitoru L 683
Crumpei I 943, 1092
Cucerea M 399
Cuciureanu M 885, 1209
Cuciureanu R 885, 1209
Cucu AI 841
Culic B 232
Curcă M 547, 870

D
Dafinoiu I 223, 1092
Damian S 711
Damir D 1240
Dan I 1077
Danciu M 813
Dascălu CG 866
Datcu G 52, 650, 967
David C 29
Dănilă I 238, 244, 547, 551, 866, 870, 1184, 1204
Dănilă V 219
Dascalescu D 1077
Deac R 157
Diaconescu L 408
Diaconescu M 904
Diaconescu S 1053
Diaconu C 428, 771
Diaconu D 211
Diaconu G 748
Dima Cozma C 115, 638
Dimache M 342, 683
Dimitriu CD 1246
Dimitriu G 195, 457
Dincă M 803
Dobrin I 658
Dobrin RP 658
Dogaru C 428, 771
Dorhoi Anca 587
Dorneanu O 106, 1162
Dorneanu V 255, 892, 900, 910, 1215, 1227

Scanned with OKEN Scanner

Dorobăţ CM 327, 381, 386, 743, 1012, 1048, 1162
Dorobat V 1188
Dragomir M 1148
Dranga M 47, 319
Drug VL 319
Duca E 11, 731
Dudea D 232
Duma O 101
Dumache R 470
Dumachita-Sargu G 1070
Dumitraşcu I 465
Dumitrescu GF 777
Dumitriu AIG 399, 1028
Dumitriu I163
Dumitriu IL 803
Dumitriu RP 829
Durnea C 687

E
Efrosă I 111
Eftene OAI 1175
El Husseini M 777
Enache EM 515

F
Felea D 721
Ferariu D 818
Filimon DV 928
Filip B 788
Filip-Ciubotaru FIM 327
Filipiuc S 1169
Fira-Mladinescu C 1155
Fira-Mladinescu O 1155
Florea DP 216
Florea I 428, 771
Florea MM 753
Foia L 484, 803
Forna NC 223, 381, 386, 562, 874, 1194, 1198
Fouskas J 85

G
Gafitanu E 600, 1219
Galaction AI 293, 921
Gârbea C 562
Gârleanu I 683
Gavăt CC 283, 510
Gavăt V 204, 531
Gavrilescu C-M 977
Gavriluş M 465
Gazzi E 359
Galesanu C 1005
Georgescu D 753
Georgopoulos F 662
Gheorghita V 1118
Gherasim C 1204
Gherasim S 47
Ghibu L 1012
Ghiciuc CM 283, 510
Ghimpu Silvia 170
Ghiuru Rodica 977
Gikas A 85, 662
Giusca S 1118
Gogălniceanu D 576
Goldura N 272
Gologan E 39
Gonţea M 531
Gorduza EV 836, 1107, 1125
Gorgeac R 91
Goţia S 272
Grasa CN 29
Graur M 332, 715
Gramescu M 1107
Grecu F 788
Grigoraş C 115
Grigore C 75
Grigore I 748
Gurzu B 163
Gurzu MB 803

H
Haba D 777
Hanganu D 587
Harapu Diaconu C 1209
Hăulică I 175
Horvath K 1058
Hulub A 683

I
Iacob Gh 277
Iamandei GL 808
Iancu D 1101
Iancu LS 515, 896, 1169
Iancu RI 163, 1101
Ianovici N 777
Ifrim S 1135
Ignat CM 1232
Ilea M 937
Iliescu D 973
Iliescu ML 349
Ilisei D 638
Indrei A 163, 199, 490, 777
Indrei LL 841,1148
Ionescu C 299
Ioniuc I 633
Iordache C 571
Iosep G 460
Irimescu O 91, 372
Ispas DC 1175
Ivan A 836, 856, 1017, 1125
Ivanov A 424
Ivanov I 1107

J
Jaba IM 359, 638

K
Karagianni V 662
Karagiannis J 85
Karamanolis D 85
Klitorakis I 80, 363
Kloetzer L 293
Knieling A 658

L
Largu E 757
Lazăr AM 916
Lazăr D 266, 596
Lazăr MI 266, 596
Lăcătuşu C 319, 332
Lăcătuşu Şt 536, 880, 1178
Lăpuşneanu A 788
Leon M-M 638
Lionte C 359, 757
Lionte M 600
Livadariu R 428
Livadariu R 771
Logigan C 106, 1162
Luca CM 743, 1017, 1048
Luca V 95, 376
Luca V 808
Luca M 1017
Lucaci C 526
Lucaci L 69
Luncă S 135, 142, 434
Lupu VV 1053
Lupuşoru CE 283, 504, 510
Lupuşoru RV 283, 510

M
Macocinschi D 1246
Maidaniuc M 75
Maier SS 1232
Maier V 1232
Malgarinos G 85, 662
Man A 850
Manciuc C 327
Mândrescu M 255, 910, 1227
Manoilescu I 1022
Manole A 671, 836, 845, 856, 1130
Manole I 465
Manolidis G 175
Mantzaris G 85
Marin LV 818
Mateescu R 798
Matei D 288
Matei I 1254
Matei MC 671, 856, 1135
Mathou N 85
Maxim A 542
Maxim DC 866
Maxim M 993
Mălaimare A 841
Marginean C 764, 1058
Marginean CO 764, 1058
Mătăsaru S 721
Mederle N 185
Mederle O 185
Merchez M 1130
Merikas E 662
Mesaroş A 232
Miclea F 470
Miculiţă M 454
Miftode AM 892, 1215
Miftode E 1012, 1162
Mihai B. 319, 332
Mihai C 319, 332
Mihai M 1148
Mihai V 367
Mihailovici MS 353, 813, 818, 823, 1114
Mihalache D 91, 106, 372, 743, 1048

Scanned with OKEN Scanner

Mihalache L 715
Mihalache Şt 142
Mihalcea C 59
Mihăescu Tr 367, 700, 707
Mihăilă D 170, 424, 777,1022, 1042
Mihăilescu G 211, 580
Min SN 694
Miron A 1209
Miron I 111, 420, 424, 753
Miron L 428, 771
Mitu F 115, 638
Mocanu V 808
Mogos V 1005
Moisii L 460
Moisuc L 600
Moldovan M 232
Moraru D 34, 170, 625
Moraru E 625, 726, 731, 738, 1035
Moscalu M 1028
Motoc A 454
Motoc RC 157
Moţoc I 788
Muhlfay Gh. 784, 1058
Mungiu OC 359
Muntean D 885
Munteanu FI 1240
Munteanu M 408, 414, 1042
Murăraşu AE 255, 910
Murarescu D 813, 1101
Muscă S 147

N
Naconecinîi D 199
Navolan D 454
Nastase E 1162
Năstase Marina 342
Năstase V 211, 580
Neacsu D 1118
Neagoş A 784
Neagu I 555, 565
Nechifor M 1101
Nedelciuc I 460
Negoita M 1114
Negru DS 904
Negru I 439
Negura L 1135
Nicola C 232
Nicola T 798
Nistor A 91, 372
Niţuc E 211, 580
Novac O 721,1125
Noveanu L 798

O
Oană C 11
Oancea M 1087
Olah N 587
Olariu TR 189
Oniga I 593
Onofriescu M 1107
Oprea AM 829
Oprean R 593

P
Palade B 266, 596
Palade D 644, 973
Pandele GI 59, 644, 677, 973, 998
Pangal Al 180, 445
Pantazescu A 434
Pânzaru CV 1077
Papamichael K 85
Papatheodoridis G 85
Papavasilliou E 85
Pârlog G 353, 813
Patraulea F 850
Patraulea M 850
Pavelescu MDG 261
Păcurari A 798
Paduraru Al 880, 1178
Paduraru G 1053
Păduraru I 175
Păduraru O 175
Paltineanu B 1142
Peros G 662
Perţea L 408
Perţea M 135
Petcu I 115
Petculescu AM 904
Petrache G 261
Petrariu FD 1135
Petrescu BC 163
Petrescu C 189, 1155
Petrescu Gh 163, 803
Petrescu-Danila E 982
Petriş O 757
Petrovanu R 75
Petrovici C 1048
Pintea A 587
Pitea AM 764
Pîrlog M 1148
Plămădeală P 424, 777, 1022
Poeată I 120
Pohaci-Antonesei L 738
Poiată A 522, 896
Popa E 75
Popa M 1232
Popârlan T 147
Popescu D 715
Popescu E 576
Popovici P 726
Popovici R. 1083
Poroch L 874
Potur RG 1219
Preda C 1005
Prejbeanu I 1148
Pricop C 439, 460
Pricop F 1070
Prodan MR 199
Puiu M 470
Putnoky S 1155

R
Racoviţă Şt 484
Rada C 1148
Radu R 69
Raica M 185
Raţiu A 454
Răileanu I 476, 792
Rediu ŞtC 542
Rezuş E 115, 694
Rîpa C 1017
Romanec C 1188
Romedea S.N. 129, 142
Romoşan I 798
Rugină A 633
Rusu D 476, 792
Rusu G 367, 700
Rusu M 982
Rusu M 476
Rusu MM 683
Rusu T 633, 738
Rusu V 317, 460, 476, 792

S
Săcuiu Irina 391
Sădean DF 204, 845
Salceanu M 1178
Saveanu CI 238, 1184, 1204
Scarlat M 460
Scarlat V 428
Schroeder HW 120
Scutariu MD 490
Scutariu M 571
Sevastre B 587
Sfarti C 988
Silion I 861
Simion CN 223
Simion IG 1175
Simon M 399
Sîngeap A-M 988
Slătineanu SM 163, 803
Socolov D 823,1064
Socolov R 1064
Spătariu I 454
Stamatin M 399, 836, 1028, 1125
Stan M 892
Stan M 619
Stana B 625
Stanciu C 80, 363, 617, 683, 982, 988, 993
Stanciu D 1175
Stanciu RP 1175
Stârcea M 414
Stănescu D 91, 372
Stătescu AM 476
Stoian IR 189
Stoian M 721
Stratone A 288, 928
Stratulat IS 694
Stratulat S 928
Suciu H 157
Suciu O 189,1155
Sulugiuc A 1135
Susan L 798
Symboulakis E 85

Ş
Şalariu M 420, 753
Şărmure V 249
Şerban C 798
Serban I 1077
Şerban RC 157
Serban RI 1077
Şerbănescu A 249
Sindilar A 1064
Şorodoc L 359, 757
Şorodoc V 359
Şpac AF 910
Stefanache A 892,1215
Ştefanache F 199

Scanned with OKEN Scanner

PROLIFERATION MARKER 180
PRONASE 1232
PROSTAGLANDIN E_1 399
PROSTATE ADENOCARCINOMA 818
PROSTATE CANCER 470, 476
PROSTHESES 219
PROTEIN ADSORPTION 1246
PSA 476,792
PSYCHO-BEHAVIORAL PARAMETERS 562
PUBLIC HEALTH SYSTEM 1142
PUERPERAL FEVER 457
PUERPERAL SEPSIS 195
PULMONARY PERMEABILITY 163
PULMONARY RAT ARTERY 803
PURIFICATION 1232
pvl 1162
QI ENERGY DEFICIT 928
QI ENERGY EXCESS 928
QT INTERVAL 319
QTC 658
QUETIAPINE 658
RADIATION 555
RADIATION THERAPY 937
RADICAL CATION 1215
RASH 424
RATS 163
REACTIVE DYES 283
RECTAL CANCER 129
RED OXIDE NANOPARTICLES 277
REHABILITATION 20, 1008
RENAL COLIC 439
RENAL TRAUMA 142
REPRODUCTIVE DISORDERS 1107
RESISTANCE 1162, 1169
RESISTANT PSEUDOMONAS AERUGINOSA 1012
RESTORATION 238
RETICULATE POLYMERS TEMPLATE 1194
RISK FACTOR 69,199, 850,1012,1083,1135
ROAD INJURIES 142
SALVIA OFFICINALIS 593
SCIATICA 694
SCREENING 683, 993
SECONDARY TRAUMATIC STRESS 1092
SEM ANALYSIS 232
SENSITIVITY 1169
SERTINDOL 658
SERUM LIPOPROTEIN A 798
SEVERE ACUTE HEPATITIS 95
SEVERE CONGENITAL NEUTROPENIA 753
SHOCK 1022
SKIN AND HEPATIC REACTIVITY 510
SLEEP APNEA SYNDROME 700
SLEEP QUALITY 367
SMALL AND MIDDLE ENTERPRISES 861
SMALL BOWEL TUMORS 988
SMITH AND KNIGHT INDEX 547
SMOKING 1148
SPECTROPHOTOMETRIC METHOD 255, 892
SPINAL TUBERCULOSIS 115
SPLENECTOMY 152, 1087
SQUARAMIDES 261
STABILITY TESTS 596, 600
STAGE II BREAST CANCER 771
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 106, 1162
STATISTIC 542
STENOSIS 1053
STREPTOCOCCUS MUTANS 551
STROKE 199
STRUCTURING ELEMENT 916
SUBARACHNOIDIAN HEMORRHAGE 120
SUDDEN DEATH 13
SUICIDE 711
SUPERFICIAL CARIOUS LESIONS 551
SUPERPARAMAGNETIC PARTICLES 277
SURFACE ANTIBACTERIAL PROPERTIES 536
SURGERY 69,372,434
SURVEILLANCE 39,434
SURVIVAL RATE 115,147
SWELLING 829
SYSTOLIC INCOMPETENCE 319
T MAZE 808
TABLETS 900, 1219
TAMOXIFEN 1114
TEENAGERS 189, 391
TEMPORARY DENTITION 866
TENOXICAM 255, 910
TEXTILE DYEN 510
THERAPEUTICAL MANAGEMENT 1083
THICKNESS 798
THROMBOEMBOLISM 465
THROMBORESISTANCE 1246
THYROID NODULE 1005
TOOTH WEAR 547
TOXOGONIN 757
TRAFFIC ACCIDENT 700
TREATMENT 106
TUBERCULOSIS 850, 1048
TUMORAL MARKERS
ULCER 1053
ULCERATIVE COLITIS 687
ULTRASOUND 1005
ULTRASOUND EVALUATION 764
UNIQUE PLEURA 460
UPER MOLAR MESIALISATION 249
URINARY STONES 439
URINARY TRACT 142
URINARY TRACT INFECTION 414
UV SPECTROMETRIC METHODS 266, 596
VACCINATION 731,38
VAGINAL ANTISEPSIS 457
VALIDATION 255, 910, 1227
VALINE 504
VALVES 69
VARICELO-ZOSTERIAN VIRUS 381
VEGF 185
VENEERS 874
VENOUS ULTRASOUND 454
VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA 1077
VENTRICULAR ARRHYTHMIAS 13
VIOLENT DEATH 711
VIRAL HEPATITIS 327
VIRAL HEPATITIS B 376 731
VIRAL HEPATITIS C 731
VIRAL LOAD 327
VITAMIN C 921
WAIST CIRCUMFERENCE 715
WEIGHT 845
WELL WATER 580
WILBRAND 299
WISTAR RATS 808
WORK-RELATED DISEASES 101
2-KETOGLUCONIC ACID 921
3D ULTRASOUND 1058

Scanned with OKEN Scanner

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Revista Medico-Chirurgicală a Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi publică articole originale (de cercetare fundamentală şi clinică), articole tip trecere în revistă (review) şi actualităţi (update), articole tip prezentare de caz, note clinice şi experimentale, recenzii, articole tip scrisoare către editor, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe. Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat.

Pentru **articolele originale** conţinutul trebuie structurat în următoarele secţiuni: INTRODUCERE, MATERIAL ŞI METODĂ, REZULTATE, DISCUŢII, CONCLUZII, MULŢUMIRI, BIBLIOGRAFIE.

Secţiunea Introducere (i) oferă suportul de informaţii care susţine, în baza literaturii de specialitate, subiectul vizat şi (ii) indică scopul pentru care a fost realizată cercetarea, subliniind elementele de noutate prin care se individualizează aceasta.

Secţiunea Material şi metodă include date precise, reproductibile şi verificabile, asupra materialul studiat, elementelor testate şi criteriilor de evaluare.

Secţiunea Rezultate prezintă, concis, datele obţinute (inclusiv sub formă de tabel sau figuri). În raport de scopul urmărit, acolo unde este cazul, rezultatele sunt validate printr-o prelucrare statistică adecvată. Textul acestei secţiuni va fi scris utilizând timpul trecut.

Secţiunea Discuţii urmăreşte interpretarea rezultatelor obţinute în cercetarea realizată, semnificaţia lor ştiinţifică fiind analizată în raport cu lucrările altor autori dedicate aceluiaşi subiect şi raportate în fluxul principal de publicaţii.

Secţiunea Concluzii subliniază aportul adus de cercetare în progresul cunoştinţelor în domeniu.

Secţiunea Mulţumiri include numele unor instituţii, organizaţii sau persoale care au contribuit decisiv în realizarea studiului.

Articole tip **trecere în revistă** (review) şi **actualităţi** (update) asupra unor subiecte de interes sunt în principal solicitate de editori, fiind însă luate în considerare, în sistem de peer-review, şi cele primite de la autori.

Pentru articolele tip **prezentare de caz**, conţinutul trebuie structurat în următoarele secţiuni: INTRODUCERE, PREZENTAREA CAZULUI, DISCUŢII.

PREGĂTIREA MANUSCRISULUI

Pregătirea manuscrisului se va face în conformitate cu instrucţiunile publicate în: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (1994) *Lancet* 1996; 348; V2; 1-4.

Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman 12 pts. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos.

Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv şi trebuie explicate la prima apariţie în text.

Materialele nu vor depăşi: articole originale - 6 pagini/2500 cuvinte; articole tip trecere în revistă (review) şi actualităţi (update) - 8 pagini/3500 cuvinte; articole tip prezentare de caz - 4 pagini/1700 cuvinte; note clinice şi experimentale - 3 pagini/1300 cuvinte; recenzii, articole tip scrisoare către editor, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice - o pagină/450 cuvinte. Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Titlul şi autorii

Titlul trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Titlul se va scrie cu litere de rând. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, prenumele precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Afilierea va cuprinde instituţia (Universitate şi Facultate/Spital) şi compartimentul (Departament/Disciplină/Secţie) pentru fiecare autor. Autorii sunt obligaţi să menţioneze autorul desemnat pentru corespondenţă, cu datele de contact (e-mail şi telefon).

Rezumatul

Rezumatul va conţine:	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea materialului şi metodelor utilizate (concis şi clar)	În rezumat NU vor fi incluse: * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 200 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic)	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule, urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model:

Scanned with OKEN Scanner

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract) : Colagen disease are ... (urmează textul scris în continuare, fără aliniate). La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), în conformitate cu INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu litere capitale.

Figurile şi tabelele trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

- fotografii scanate la o rezoluţie de minim 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG) ;
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului :

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini. Titlul tabelului va fi poziţionat deasupra tabelului conform modelului :

TABELUL III

Date analitice comparative

Bibliografia

Referinţele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe *în ordinea apariţiei în text* (deci *nu în ordine alfabetică*). Bibliografia va fi plasată la sfârşitul articolului şi va cuprinde numai referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei). Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform Index Medicus.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulţi autori, se vor menţiona doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei :

Articole din reviste :

Amura SG. Neurotransmitter transportor : recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993 ; 16 : 73-93.

Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002 ; 29 : 305-311.

Cărţi :

Titlul unei cărţi :

Ashcroft FM. *Ion Channels and Disease*. San Diego, London : Academic Press, 2000.

Capitol dintr-o carte :

Pandiom MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In : Scabes CG editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London : Academic Press, 1993, 26-52.

Pentru alte situaţii se va consulta site-ul : *www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html*

TRIMITEREA MANUSCRISULUI

Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale sau trimise prin poştă pe adresa Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi, însoţite de formatul electronic, pe disketă sau CD-Rom, menţionându-se procesorul de text folosit (de preferinţă Word).

COPYRIGHT

Acceptarea articolului pentru publicare implică asumarea transferului dreptului de proprietate intelectuală al autorilor asupra revistei. Formularul pentru copyright va fi semnat de autorul desemnat pentru corespondenţă.

ÎN ATENŢIA AUTORILOR

Deoarece este necesară contribuţia materială a autorilor la cheltuielile de editare şi tipărire ale Revistei Medico-Chirurgicale, începând cu numărul 1/2008 se impun următoarele condiţii :

1. Membrii cotizanţi ai Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi pot publica articole fără achitarea unei taxe.
2. Autorii care nu sunt membri cotizanţi ai Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi vor achita o taxă de 50 RON în contul RO72RNCB0175033604340001, chitanţa fiind prezentată odată cu depunerea articolului.

Scanned with OKEN Scanner

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

THE MEDICAL-SURGICAL JOURNAL OF THE PHYSICIANS AND NATURALISTS SOCIETY FROM IASI publishes: original articles (basic and clinical research), review articles and news (update articles), case report articles, experimental and clinical notes, items such as letter to the editor, briefings on scientific meetings in medicine and related fields. We do not accept materials published or accepted for publication in other journals, except for works published in the abstract.

For **original articles** the content should be structured in the following sections: INTRODUCTION, MATERIAL AND METHOD, RESULTS, CONCLUSIONS, ACKNOWLEDGEMENTS, and REFERENCES

INTRODUCTION provides information to support claims in the literature, the subject concerned, indicates the purpose for which research was conducted, highlighting the innovations through which it is individualized

MATERIAL AND METHOD includes data which are precise, reproducible and verifiable, the studied material, test items and criteria for evaluation.

RESULTS present briefly the data obtained (including the form of a table or figure). In relation to the intended purpose, where is appropriate, the results are validated by appropriate statistical processing. The text of this section will be written using the past tense.

DISCUSSION follows the interpretation of results obtained in the research; their scientific significance was analyzed in relation to the works of other authors devoted to the same subject and reported in mainstream publications.

CONCLUSIONS highlight the contribution of the research to the progress medical area.

ACKNOWLEDGEMENTS include the names of institutions, organizations or persons who significantly contributed to the study.

Review type articles (reviews) and current (update) on subjects of interest are mainly requested by editors, but being taken into account in the peer-review system, and those received from the authors.

For items such case presentation, the content should be structured in the following sections: INTRODUCTION, CASE PRESENTATION, and DISCUSSION

MANUSCRIPT PREPARATION

Manuscript preparation will be in accordance with instructions published in: Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (1994) *Lancet* 1996, 348, V2; 1-4.

The text will be written in font Times New Roman 12 pts. Page numbering is done in the right corner.

Abbreviations should not be used excessively and explained at first appearance in the text.

The materials should not exceed: for original articles - 6 pages/2500 words; for review type articles (reviews) and current (update) - 8 pages/3500 words; case presentation type articles - 4 pages /1700 words; experimental and clinical notes - 3 pages /1300 words; reviews articles, letters to the editor, information on scientific meetings - one page /450 words.

Magazine reserves the right to changes imposed by desktop publishing and layout.

Manuscripts rejected because of deficiencies of content are not returned.

Title and authors

The title should be as short as possible and eloquently for the content of the manuscript. The title will be written in ordinary letters. Authors' names will be written in letters of all, the first name preceding the last name: Male author first names will be abbreviated and female author first name will be written whole. The affiliation will include the institution (University, Faculty / Hospital) and section (department / discipline / part) for each author.

Authors should indicate the designated author for correspondence, contact details (e-mail and phone).

Abstract

Abstract will contain:	**Special recommendations**
• Clear objectives of the study	• Extract key elements from each stage of the study to be presented as focused
• Description of material and methods used (concise and clear)	In the abstract **will not** be included • tables, figures and bibliographic notes • information not presented in the study • more than 250 words
• The results (most importantly, cast, if possible, numerically and statistically evaluated)	
• Most important conclusions and their scientific significance	

As the abstracts in English have an international circulation, their writing must conform to international norms.

The abstract should be preceded by the title of the article, translated into English, in capital letters followed by the word (Abstract), according to the following model:

Scanned with OKEN Scanner

Instructions for authors

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLLAGEN DISEASES (Abstract) Collagen disease is ... (still follow the written text, not aligned). At the end of the summary in English will be required to mention in capitals, key words (3 to 5), in accordance with the INDEX MEDICUS and MEDLINE.
Subtitles from the article should be written with capital letters.

Figures and tables
Figures and tables should be inserted in the text balanced. Each figure or table should be accompanied by the title and legend.
Figures, numbered with Arabic numerals, will have a width of 6.5 cm (to fit in one column) or 13.5 cm (to fit on both columns) and will be mentioned in the text in parenthesis characters straight (Fig. 1). Figures must meet the following conditions:

- Photos scanned at a minimum resolution of 300 dpi and then processed by computer, the original file (*. TIFF,*. JPG)
- Images (drawings, charts) performed on the computer mentioned in the text, the original file (*. XLS,*. CDR).

The title and figure legend should be written in the form:

Fig. 2. The results of molecular cloning

Tables, numbered with Roman numerals mentioned in the text in parentheses (Table III), will be inserted in the text and have a width of 6.5 cm and 13.5 cm, without exceeding the width of a page. The title of the table will be positioned above the table in the form:

TABLE III
Comparative analytical data

References
References must be numbered with Arabic numerals **in order of appearance in the text** (not in alphabetical order). References should be placed at the end of the article and will include only references cited in the text (by mentioning the reference number in parenthesis).
Abbreviated journal titles will be made according INDEX MEDICUS.
If an article has more than six authors all names should be transcribed. If they are seven or more authors, mention only the name of the first three authors plus et al abbreviation.
We accept these forms of references writing:
Magazine articles:
Amura SG. Neurotransmitter transporter: recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993; 16: 73-93.
Tonis PJ von Sandick JW, Nieweg OE et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Med* 2002; 29: 305-311.
Books
Title of a book:
Ashcroft FM. *Ion channels and disease*. San Diego, London: Academic Press, 2000.
Books - Chapter in a book:
Pandiom MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In: CG Scabes editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London: Academic Press, 1993, 26-52.
For other situations, refer to the site: www.nlm.nih.gov / bsd / uniform_requirements.html

MANUSCRIPT SUBMISSION
Manuscripts, in duplicate, printed on A4 paper on one side of the page width of 13.5 cm, will be submitted directly to *Medical-Surgical Journal* or sent by mail to PHYSICIANS AND NATURALISTS SOCIETY from Iasi, along with the electronic format on diskette or CD-Rom, mentioning the word processor used (preferably Word). The manuscripts in electronic format should be sent to the *Medical-Surgical Journal* by e-mail to the address: rev_med_chir@yahoo.com.
Article submission for publication implicitly assumes the following:

- manuscript was approved by all authors;
- work was not published and will not be offered for publication in any form, any other publications;
- the authors assume responsibility for the scientific and ethical behaviour;
- the authors accepts to transfer totally and unconditionally the copyright to the *Medical-Surgical Journal* of the PHYSICIANS AND NATURALISTS SOCIETY, IASI, ROMANIA

IN THE ATTENTION OF THE AUTHORS
Because it is necessary the contribution of the authors to material costs of printing and publishing *The Medical-Surgical Journal*, starting with number 1 / 2008 we have imposed the following conditions:
1. Subscribing members of PHYSICIANS AND NATURALISTS SOCIETY from Iasi may publish articles without paying a fee.
2. Authors who are not members of PHYSICIANS AND NATURALISTS SOCIETY from Iasi will pay an account fee of 50 RON **RO72RNCB0175033604340001**, and deposit receipt will be presented along with the article.

Scanned with OKEN Scanner

Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa” Iaşi

Scanned with OKEN Scanner

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicaţii.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch einzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Scanned with OKEN Scanner